

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2002-515912  
(P2002-515912A)

(43) 公表日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
31/44		31/44	
31/4402		31/4402	
31/4439		31/4439	
31/4709		31/4709	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 95 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-503614	(71) 出願人	ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ ブ
(86) (22) 出願日	平成10年6月22日 (1998.6.22)		デンマーク国, デーヨー 2880 バグスバ エルト ノボ アレ
(85) 翻訳文提出日	平成11年12月24日 (1999.12.24)	(72) 発明者	アンケルセン, ミカエル
(86) 国際出願番号	P C T / D K 9 8 / 0 0 2 6 7		デンマーク国, デーヨー 2000 フレデリ クスベルウ, 1. テーホー, ダルガシャベ 34
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 5 8 6 4 6	(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外4名)
(87) 国際公開日	平成10年12月30日 (1998.12.30)		
(31) 優先権主張番号	0 7 4 7 / 9 7		
(32) 優先日	平成9年6月24日 (1997.6.24)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 目に関連する病気の処置のためのソマトスタチン作動因子及び拮抗因子の利用

(57) 【要約】

本発明の哺乳動物の網膜及び／又は虹彩-毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のための SSTR 4 と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高度及び／又は選択的な親和性を有する例えば一般式 (I a) 又は (I b) の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用に関する。処置されうる病気は例えば緑内障、間質角膜炎、虹彩炎、網膜炎、白内障及び結膜炎である。

**【特許請求の範囲】**

1. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のための非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用。

2. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のためのSSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高度の親和力を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用。

3. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のための、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対する高度且つ選択的な親和性を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用。

4. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のための、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して選択的に結合する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用。

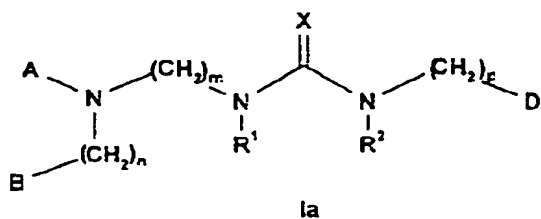
5. 前記病気が高眼内圧(IOP)、例えば緑内障である、請求項1～4のいずれか1項記載の利用。

6. 前記病気が深遠眼性感染症、例えば間質角膜炎、虹彩炎又は網膜炎である、請求項1～4のいずれか1項記載の利用。

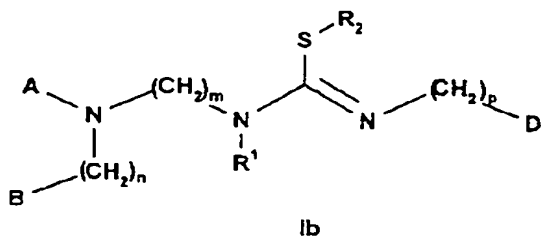
7. 前記病気が白内障である、請求項1～4のいずれか1項記載の利用。

8. 前記病気が結膜炎である、請求項1～4のいずれか1項記載の利用。

9. 前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドが次の一般式 I a 又は I b を有する、先の請求項のいずれか1項記載の利用：



又は



(式中、

m は 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は 1, 2 又は 3 であり、

p は 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は独立して水素であるか、又はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシもしくはアリールにより任意的に置換された C<sub>1-6</sub>-アルキルであり、

X は = S, = O, = NH, = NCOPh 又は = N (CN) であり、

A はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

B はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-ア

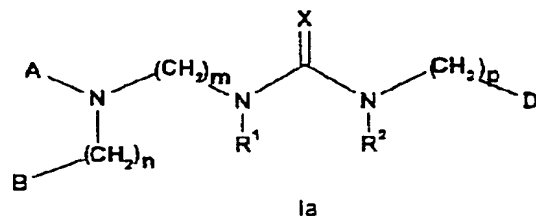
ルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

D はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシもしくはアリールにより任意的に置換されたアリール又はアミノである、

又はその医薬的に許容される塩)。

10. 前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドが次の一般式 I

a を有する請求項 9 記載の利用：



(式中、

m は 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は 1, 2 又は 3 であり、

p は 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は独立して水素であるか、又はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリールにより任意的に置換された C<sub>1-6</sub>-アルキルであり、

X は = S, = O, = NH, = NCOPh 又は = N (CN) であり、

A はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

B はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

D はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリール又はアミ

ノである、

又はその医薬的に許容される塩)。

11. 前記 X が = S, = NH, = NCOPh 又は = N - CN、好ましくは = S, = NH 又は = NCOPh である、請求項 9 又は 10 記載の利用。

12. 前記 A が任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより置換されたピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はトリアジニルである、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項記載の利用。

13. 前記 B が任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより置換されたフェニル、ナフチル、キノリニル、イ

ソキノリニル、インドリル、チエニル、フラニル又はピリジニルである、請求項9～12のいずれか1項記載の利用。

14. 前記Dが任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ又はアリールにより置換されたアミノ、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリジニルアミノ、ピリミジニルアミノ、ピペリジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、ピペラジニルアミノ、モルホリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル又はオキサジアゾリルである、請求項9～13のいずれか1項記載の利用。

15. 前記R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が独立して水素又はC<sub>1-6</sub>アルキル、好ましくは水素又はメチルである、請求項9～14のいずれか1項記載の利用。

16. 下記の群：

N1 - [3 - (イミダゾリー4(5)-イル)プロピル] - N2 -

[3 - {N - (4-プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2-イル) - アミノ}プロピル] - S - メチルイソチオユレア又はそのヨウ素酸塩、二塩酸塩；

1 - (3 - (N - (5-プロモピリジニ-2-イル) - N - (3, 4-ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1H-イミダゾリー4-イル) プロピル) チオユレア；

1 - (3 - (N - (4-プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2-イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1H-イミダゾリー4-イル) プロピル) チオユレア又はその二塩酸塩；

1 - (4-アミノブチル) - 3 - (3 - (N - (5-プロモピリジニ-2-イル) - N - (3, 4-ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) チオユレア；

1 - (3 - (N - (5-プロモピリジニ-2-イル) - N - (3, 4-ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (N - (ピリジニ-2-イル) アミノ) プロピル) チオユレア；

1 - (3 - (N - (4-プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2-イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - N, N-ジメチルアミノプロピル) チオユレア；

1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( モルホリニ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア又はその二塩酸塩 ;

1 - ( 4 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 4 - ( N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 5 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ペンチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ) チオユレア ;

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (2 - (1H - イミダゾリ - 4 - イル) エチル) チオユレア ;

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1H - イミダゾリ - 4 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - ((ナフチ - 1 - イル) メチル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (1H - イミダゾリ - 4 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - ((ナフチ - 1 - イル) メチル) アミノ) プロピル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (2 - (ピリジ - 2 - イル) エチル) チオユレア ;

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (ピロリジニ - 1 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - [3 - [N - (5 - プロモピリジ - 2 - イル) ] - [N - (3, 4 - ジクロロベンジル) ] アミノプロピル] チオユレア ;

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (4 - (N - (ピリジニ - 2 - イル) アミノ) プロピル) チオユレア ;

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) チオユレア ;

1 - (2 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (ピロリジニ - 1 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - ( 2 - ( N - ( 5 - ニトロピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリダジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリジニ - 3 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリミジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - [ N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( ピリジニ - 2 - イル ) エチル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( モルホリニ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - メチル - 1 - [ 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピル ] - 3 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] グアニジン ;

1 - ベンゾイル - 2 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) キノリ - 2 - イル ) ア



ミノ〕-プロピル〕-3-[3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピル]グ  
アニジン；

1-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(キノリニ-2-イル)アミ  
ノ〕-プロピル〕-3-[3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピル]グ  
アニジン又はその三塩酸塩；又は

1-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(キノリニ-2-イル)アミ  
ノ〕-プロピル〕-2-ベンゾイル-3-[3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プ  
ロピル]グアニジン

から前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドが選ばれる、請  
求項1～14又は15記載の利用。

17. 前記医薬品が経口、鼻、経皮、肺又は非経口投与のために処方されている  
、請求項1～16のいずれか1項記載の利用。

18. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩-毛様体の有害な症状に関わる病気の処置  
のための医薬品の調製のための、下記の群

1-(3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピル-(3-(2-(N-ベン  
ジル-N-(3,5-ジメチルピリジニ-2-イル)エチル)グアニジン；

1-(3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピル)-(3-(5-(N-(  
4-プロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)ペンチル)グア  
ニジン；又は

1-(3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピル-(3-(4-(N-(3  
,4-ジクロロベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)ブチル)グ  
アニジン、

から選ばれる化合物又はその医薬品に許容される塩の利用。

19. 前記病気が高眼内圧(10P)、例えば緑内障である、請求項18記載の利用。

20. 前記病気が深遠眼性感染症、例えば間質角膜炎、虹彩炎又は網膜炎である  
、請求項18記載の利用。

21. 前記病気が白内障である、請求項18記載の利用。

22. 前記病気が結膜炎である、請求項18記載の利用。

23. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、有効な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法。

24. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高度な親和力を有する有効な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法。

25. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高度且つ選択的な親和性を有する有効な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法。

26. 哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して選択的に結合する有効な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセ

プターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法。

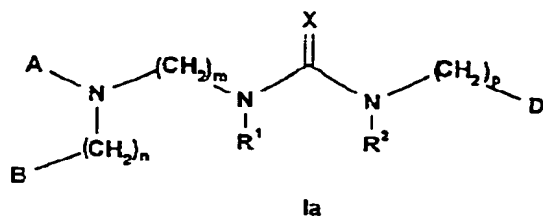
27. 前記病気が高眼内圧(10P)、例えば緑内障である、請求項23～26のいずれか1項記載の方法。

28. 前記病気が深遠眼性感染症、例えば間質角膜炎、虹彩炎又は網膜炎である、請求項23～26のいずれか1項記載の方法。

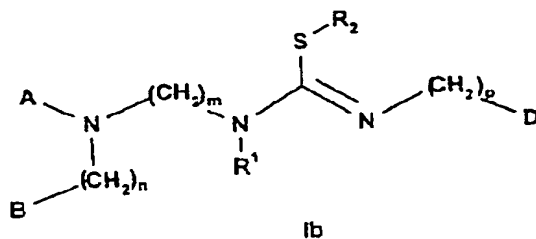
29. 前記病気が白内障である、請求項23～26のいずれか1項記載の方法。

30. 前記病気が結膜炎である、請求項23～26のいずれか1項記載の方法。

31. 前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドが次の一般式 I a 又は I b を有する、先の請求項のいずれか1項記載の方法：



又は



(式中、

m は 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は 1, 2 又は 3 であり、

p は 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は独立して水素であるか、又はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシもしくはアリールにより任意的に置換された C<sub>1-6</sub>-アルキルであり、

X は = S, = O, = NH, = NCOPh 又は = N (CN) であり、

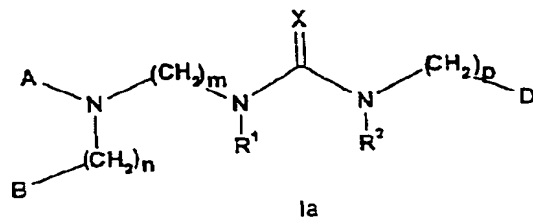
A はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

B はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

D はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリール又はアミノである、

又はその医薬的に許容される塩)。

32. 前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドが次の一般式 I a を有する請求項31記載の方法：



(式中、

m は 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

n は 1, 2 又は 3 であり、

p は 1, 2, 3, 4, 5 又は 6 であり、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は独立して水素であるか、又はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ又はアリールにより任意的に置換された C

1-6 アルキルであり、

X は = S, = O, = NH, = NCOPh 又は = N (CN) であり、

A はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

B はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリールであり、

D はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ又はアリールにより任意的に置換されたアリール又はアミノである、

又はその医薬的に許容される塩)。

33. 前記 X が = S, = NH, = NCOPh 又は = N - CN、好ましくは = S, = NH 又は = NCOPh である、請求項 31 又は 32 記載の方法。

34. 前記 A が任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ又はアリールにより置換されたピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又はトリアジニルである、請求項 31~33 のいずれか 1 項記載の方法。

35. 前記 B が任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ又はアリールにより置換されたフェニル、ナフチル、キノリニル、イ

ソキノリニル、インドリル、チエニル、フラニル又はピリジニルである、請求項31～34のいずれか1項記載の利用。

36. 前記Dが任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ又はアリールにより置換されたアミノ、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリジニルアミノ、ピリミジニルアミノ、

ピペリジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、ピペラジニルアミノ、モルホリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル又はオキサジアゾリルである、請求項31～35のいずれか1項記載の利用。

37. 前記R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が独立して水素又は $C_{1-6}$ アルキル、好ましくは水素又はメチルである、請求項31～36のいずれか1項記載の利用。

N1 - [3 - (イミダゾリ-4(5)-イル)プロピル] - N2 - [3 - [N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2-イル) - アミノ]プロピル] - S - メチルイソチオユレア又はそのヨウ素酸塩、二塩酸塩；

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル)アミノ)プロピル) - 3 - (3 - (1H - イミダゾリ-4-イル)プロピル)チオユレア；

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル) - 3 - (3 - (1H - イミダゾリ-4-イル)プロピル)チオユレア又はその二塩酸塩；

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル)アミノ)プロピル)チオユレア；

1 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル)アミノ)プロピル) - 3 - (3 - (N - (ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル)チオユレア；

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル) - 3 - (3 - N, N - ジメチルアミノプロピル)チオユレア；

1 - (3 - (N - (4 - プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2 -

イル) アミノ) プロピル) - 3 - ( 3 - ( モルホリニ- 4 - イル) プロピル) チ  
オユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル) - N - ( ピリジニ- 2 - イル) アミノ  
) プロピル) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ- 1 - イル) プロピル) チオユレア又は  
その二塩酸塩 ;

1 - ( 4 - ( N - ( 4 - プロモベンジル) - N - ( ピリジニ- 2 - イル) アミノ  
) ブチル) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ- 1 - イル) プロピル) チオユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - ( ピリジニ- 2 - イル)  
アミノ) ブチル) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ- 1 - イル) プロピル) チオユレア  
;

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ- 2 - イル) - N - ( 3 , 4 - ジクロロ  
ベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ- 1 - イル) プロピル  
) チオユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ- 2 - イル) - N - ( 3 , 4 - ジクロロ  
ベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ- 1 - イル) プロピル)  
チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル) - N - ( ピリジニ- 2 - イル) アミノ  
) プロピル) - 3 - ( 4 - ( N - ( ピリジニ- 2 - イル) アミノ) プロピル) チ  
オユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ- 2 - イル) - N - ( 3 , 4 - ジクロロ  
ベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ- 4 - イル) プロ  
ピル) チオユレア ;

1 - ( 5 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ- 2 - イル) - N - ( 3 , 4 - ジクロロ  
ベンジル) アミノ) ペンチル) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ- 4 - イル) プ  
ロピル) チオユレア ;

1 - ( 4 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ- 2 - イル) - N - ( 3 ,

4 - ジクロロベンジル) アミノ) ブチル) - 3 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾリ- 4  
- イル) エチル) チオユレア ;

1 - ( 2 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ) チオユレア ;

1 - ( 2 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( ( ナフチ - 1 - イル ) メチル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 4 - アミノブチル ) - 3 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( ( ナフチ - 1 - イル ) メチル ) アミノ ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 2 - ( ピリジ - 2 - イル ) エチル ) チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( ピロリジニ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 4 - アミノブチル ) - 3 - [ 3 - [ N - ( 5 - プロモピリジ - 2 - イル ) ] - [ N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) ] アミノプロピル ] チオユレア ;

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 4 - ( N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 2 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 ,

4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) チオユレア ;

1 - ( 2 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( ピロリジニ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - ( 2 - ( N - ( 5 - ニトロピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリダジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) ピリジニ - 3 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリミジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 -

イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - [ N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( ピリジニ - 2 - イル ) エチル ] グアニジン ;

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( モルホリニ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン ;

1 - メチル - 1 - [ 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピル ] - 3 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] グアニジン ;

1 - ベンゾイル - 2 - [ 3 - [ ( ( 4 - プロモベンジル ) キノリ - 2 - イル ) アミノ ] - プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グ



アニジン；

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモ - ベンジル ) - N - ( キノリニ - 2 - イル ) アミノ ] - プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン又はその三塩酸塩；又は

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( キノリニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 2 - ベンゾイル - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン

から前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドが選ばれる、請求項23～36又は37記載の方法。

39. 前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を経口、鼻、経皮、肺又は非経口投与のために処方する、請求項23～28のいずれか1項記載の方法。

40. 前記非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の有効量が1日当たり約0.0001～約100

mg/kg体重、好ましくは1日当たり約0.001～約50mg/kgである、請求項23～29のいずれか1項記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

目に関連する病気の処置のためのソマトスタチン作動因子及び拮抗因子の利用

**発明の分野**

本発明はヒトソマトスタチンレセプターサブタイプ、特にSSTR4への結合に関連する医学的疾患を処置するための組成物の調製のための化合物の利用に関する。

**発明の背景**

ソマトスタチン（ソマトスタチン放出阻害因子；SRIF）、即ち、もとはヒツジの視床下部から単離されたテトラデカペプチドは前葉下垂体からの成長ホルモンの放出を阻害する能力を基礎に（Brazeau, Pら、Science 179, 77-79, 1973）いくつかのその他の組織の中に存在することが示されている（Reichlin, S., N. Engl. J. Med. 309, 1495-1501, 1983及び同1556-1563を参照のこと）。ソマトスタチンはニューロン活性並びに内分泌及び外分泌のモジュレーターとしての幅広い機能を有するようである。様々なホルモン、例えば成長ホルモン、プロラクチン、グルカゴン、インスリン、ガストリン及び甲状腺刺激ホルモンの放出に対するこのペプチドの阻害効果が発表されている（Wass, J. A. HのEndocrinology編、deGrott, L. J., vol. 1, 152-166, 1989を参照のこと）。ソマトスタチンは2種類の重要な生物活性物質、即ちSRIF-14（SRIF）及びそのN末端において伸長したSRIFの同類、SRIF-28を有するペプチドの系統学的始祖多重遺伝子族に属すると考えるのが最良である。

SRIFの調節機能は特異的な膜レセプターにより媒介される。現在

、作動因子のみがSRIFレセプターの薬効を研究するために得られている。高親和力で飽和可能な結合部位が数多くの組織、例えば下垂体腺、脳及び脾臓において証明されている。この数年内で、5種類のソマトスタチンレセプター遺伝子のクローニング及び単離が様々な種（ヒト、ラット、マウス及びウシ）に関して報告されている。そのコードタンパク質の構造分析は、ソマトスタチンレセプタータンパク質（SST1-SST5）が7つの推定膜横断領域を有するGタンパク質複合化レセプターの超族に属する異なるレセプターサブファミリーであることを示した。

小環状ペプチドのペプチド骨格を $\beta$ -D-グルコーススカフォールド (Hirschmann, R. ら、J. Am. Chem. Soc. 115, 12550-12568, 1993) 又はキシロフラノーススカフォールド (Papageorgiou, C. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2, 135-140, 1992) 又はベンゾジアゼピノンスカフォールド (Papageorgiou, C. & Borer, X., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 267-272, 1996) で置換する非ペプチド構造の開発についての最近の研究は低いソマトスタチンレセプター親和力を示す。しかしながら、これらの構造は非選択的であり、 $\beta$ 2-アドレナリン作用レセプター及びタキキニンレセプターの双方に対して高い親和力を示す。

ソマトスタチンレセプター (SSTR1-5) の分布はMoriらにより調べられており、そしてNeuroscience Letters 223 (1997) 185-188において開示されている。彼らはSSTR4及びSSTR2が主にラットの目の中で、より詳しくは虹彩-毛様体及び網膜の中で発現されることを決定した。更に、in situハイブリダイゼーションは主として後虹彩上皮及び毛様体の中でのSSTR4の発現をした。Moriらはソマトスタチンが眼内圧(IOP)を下げ、そしてSSTR4に関するリガンドが坑緑内障として期待されうると述べている。

従って、SSTR4及び/又はSSTR2と称されているソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高い親和力及び/又は選択性を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドの有効な開発についての論文の報告はない。

#### 発明の概要

本発明は、哺乳動物の網膜及び/又は虹彩-毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のための、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高い及び/又は選択的な親和性を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用に関する。かかる症状は高眼内圧(IOP)及び/又は深遠眼性感染症である。処置される病気は例えば緑内障、間質角膜炎、虹彩炎、網膜炎、白内障及び結膜炎でありうる。

#### 発明の詳細な説明

従って、第一の観点において、本発明は哺乳動物の網膜及び/又は虹彩-毛様

体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のための非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用に関する。

第二の観点において、本発明は哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬の調製のためのSSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高度の親和力を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用に関する。

第三の観点において、本発明は哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のた

めの、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対する高度且つ選択的な親和性を有する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用に関する。

第四の観点において、本発明は哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置のための医薬品の調製のための、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して選択的に結合する非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩の利用に関する。

第五の観点において、本発明は哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、有効な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法に関する。

第六の観点において、本発明は哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高度な親和力を有する有害な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法に関する。

第七の観点において、本発明の哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害

な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して高度且つ選択的な親和性を有する有効な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法に関する。

第八の観点において、本発明は哺乳動物の網膜及び／又は虹彩－

毛様体の有害な症状に関わる病気の処置の方法であって、かかる処置を要する当該哺乳動物に、SSTR4と称されるソマトスタチンレセプタータンパク質に対して選択的に結合する有効な量の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る方法に関する。

本明細書を通じて、哺乳動物にはラット、ブタ、イヌ及びヒトが含まれることを意図する。

本明細書を通じて、網膜及び／又は虹彩－毛様体の有害な症状に関わる病気を処置する方法には予防処置も含むことを意図する。

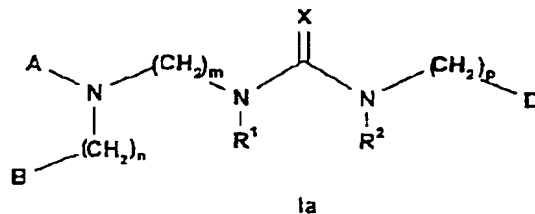
本発明の一の態様において、この病気は高眼内圧(IOP)、例えば緑内障に関する。

本発明の別の態様において、この病気は深遠眼性感染症、例えば間質角膜炎、虹彩炎又は網膜炎に関する。

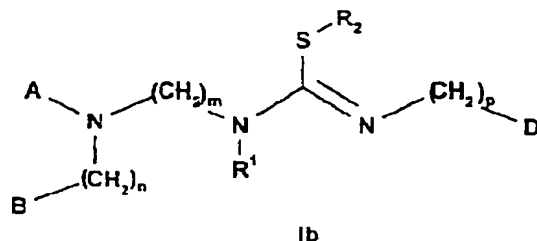
本発明の更なる態様において、この病気は白内障である。

本発明の更なる別の態様において、この病気は結膜炎である。

上記第五乃至第八の観点のいずれか一つの特定の態様において、当該非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドは一般式I a又はI bを有する：



又は



( 式中、

m は 2 , 3 , 4 , 5 又は 6 であり、

n は 1 , 2 又は 3 であり、

p は 1 , 2 , 3 , 4 , 5 又は 6 であり、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は互いに独立して水素であるか、又は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシもしくはアリールにより置換された C<sub>1-6</sub> アルキルであり、

X は = S , = O , = NH , = NCOPh 又は = N ( CN ) であり、

A は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールであり、

B は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ又はアリールにより置換されたアリールであり、

D は任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルコキシもしくはアリールにより置換されたアリール又はアミノである)

又はその医薬的に許容される塩。

式 I a 又は I b の化合物は分害した形態のその任意の光学的異性体、純粋又は部分的に純粋な光学異性体、又はそのラセミ混合物を含んで成る。

式 I a の化合物の一の態様において、X は = S , = NH , = NCOPh 又は = N - CN、好ましくは = S , = NH 又は = NCOPh である。

式 I a 又は I b の化合物の別の態様において、A はピリジニル、例えばピリジニ-2-イル、ピリジニ-3-イル、キノリニル、例えばキノリ-2-イル、イソキノリニル、ピリミジニル、例えばピリミジニ-2-イル、ピラジニル、ピリダジニル、例えばピリダジニ-2-イル、又はトリアジニルであり、任意的に 1

個のハロゲン、例えば 5-ブロモ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、例えば 5-ニトロ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ又はアリアルで置換されている。

好ましくは、A はピリジニル又はキノリニルであり、任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ又はアリアルで置換されており、好ましくはピリジニル、又はブロモもしくはニトロで置換されたピリジニル、又はキノリニルである。

式 I a 又は I b の化合物の更なる態様において、B はフェニル、ナフチル、例えばナフチ-1-イル又はナフチ-2-イル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、チエニル、フラニル又はピリジニルであり、任意的に 1 又は 2 個のハロゲン、例えば 4-ブロモもしくは 3, 4-ジクロロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ又はアリアルで置換されている。

好ましくは B はフェニル又はナフチルであり、任意的にハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ又はアリアルで置換されており、好ましくはブロモもしくは 2 個のクロロで置換されたフェニル、又はナフチル、例えばナフチ-1-イルである。

式 I a 又は II b の化合物の更なる態様において、D はアミノ、イソダゾリル、例えば 1H-イミダゾリ-4-イル又はイミダゾリ-1-イル、ピリジニル、例えばピリジニ-2-イル、ピリミジニル

、ピペリジニル、ピロリジニル、例えばピロリジニ-1-イル、ピペラジニル、ピリジニルアミノ、ピリミジニルアミノ、ピペリジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、ピペラジニルアミノ、モルホリニル、例えばモルホリニ-4-イル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル又はオキサジアゾリルであり、任意的に 1 又は 2 個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ又はアリアルで置換されている。好ましくは D はイミダゾリル、モルホリニル、ピロリジニル、アミノ又はピリジニルアミノであり、任意的に 1 又は 2 個のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ又はアリアルで置換されており、好ましくはイミダゾリル、モルホリニル、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジニルアミノ、アミノ又はピリジニルであ

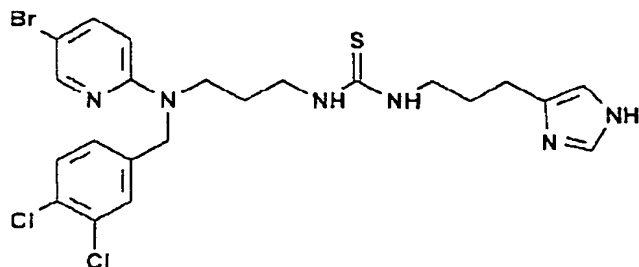
る。

式 I a 又は I b の化合物の更なる態様において、 $R_1$  及び  $R_2$  は互いに独立して水素、又は  $C_{1-6}$  アルキル、好ましくは水素又はメチルである。

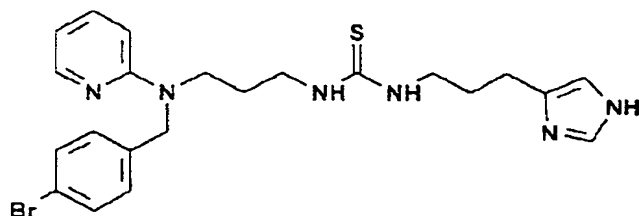
ヘテロアリール又はアリールはかかる置換基により任意の可能な環位置で置換されていてよく、それは過度な労力抜きで当業者により認識されうる。

上記第五乃至第八の観点のいずれかーの特定の態様において、非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドは下記の群から選ばれる：

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア

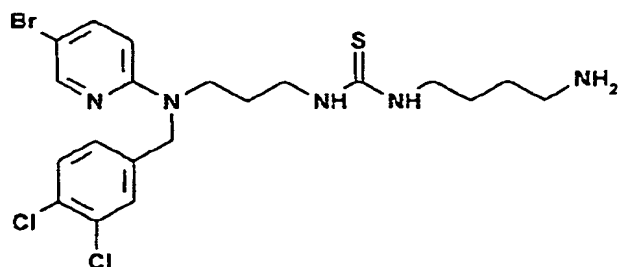


1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア

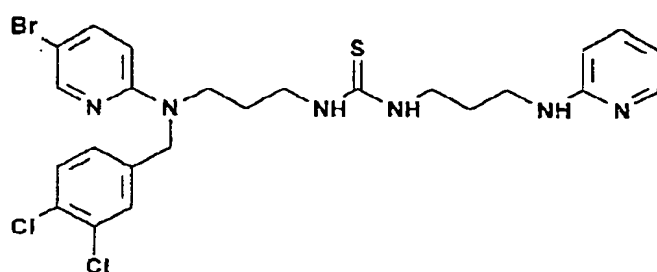


1 - ( 4 - アミノブチル ) - 3 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) チオユレア

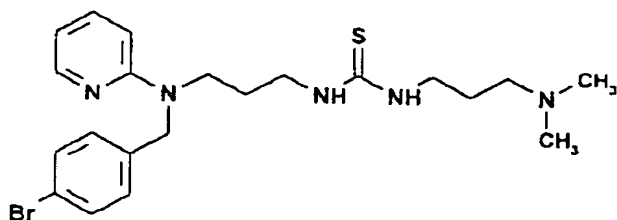




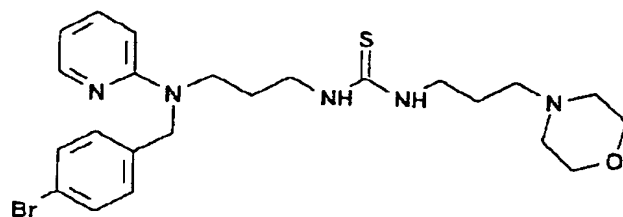
1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( N - ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) チオユレア



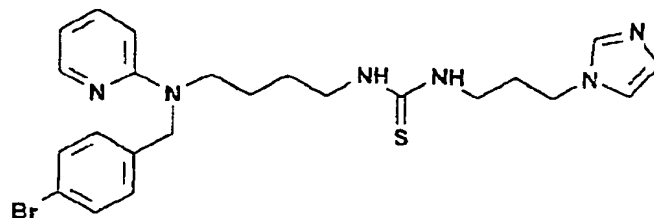
1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピル ) チオユレア



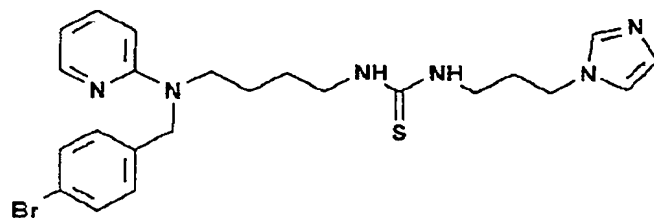
1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( モルホリニ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア



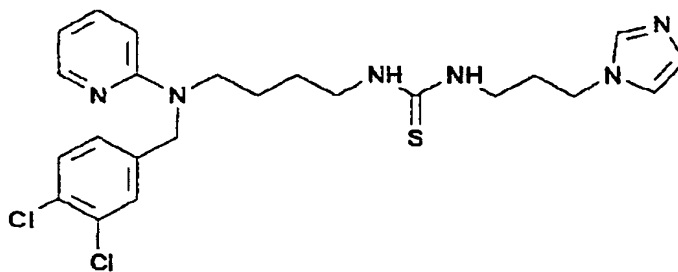
1 - ( 3 - ( N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニー 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリー 1 - イル ) プロピル ) チオユレア



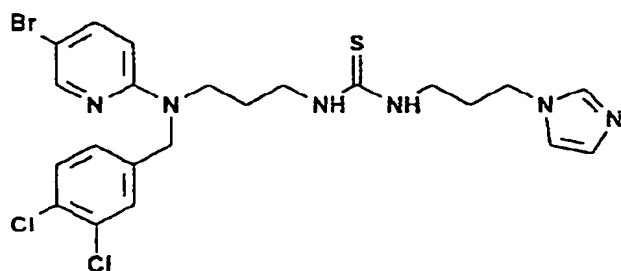
1 - ( 4 - ( N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニー 2 - イル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリー 1 - イル ) プロピル ) チオユレア



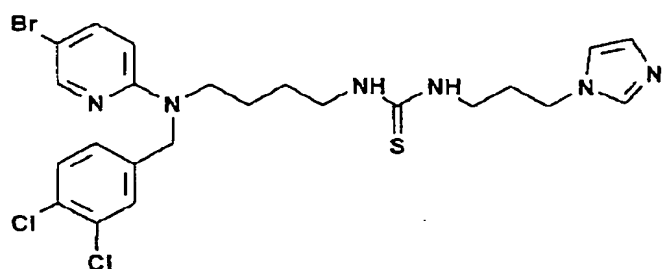
1 - ( 4 - ( N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - N - ( ピリジニー 2 - イル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリー 1 - イル ) プロピル ) チオユレア



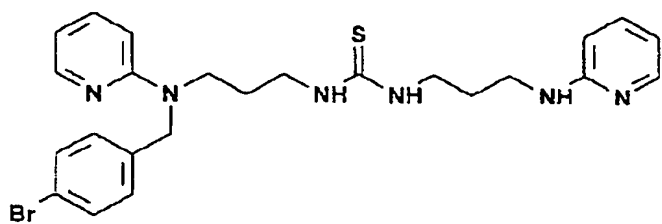
1 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニー 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリー 1 - イル ) プロピル ) チオユレア



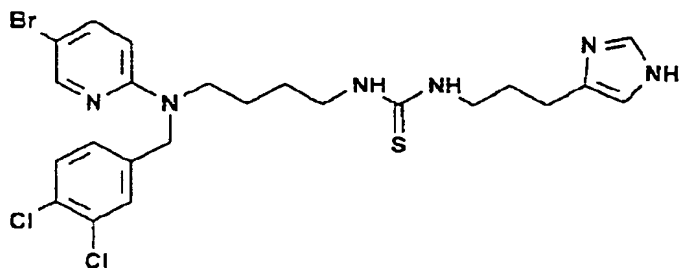
1 - ( 4 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル )  
チオユレア



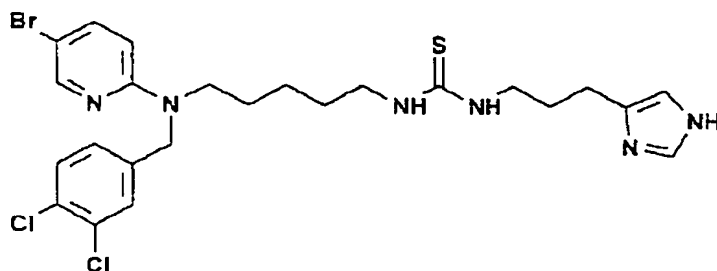
1 - ( 3 - ( N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 4 - ( N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) チ  
オユレア



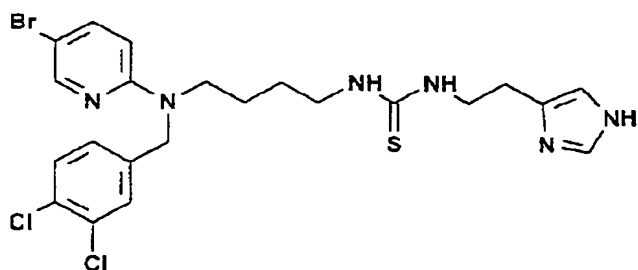
1 = ( 4 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロ  
ピル ) チオユレア



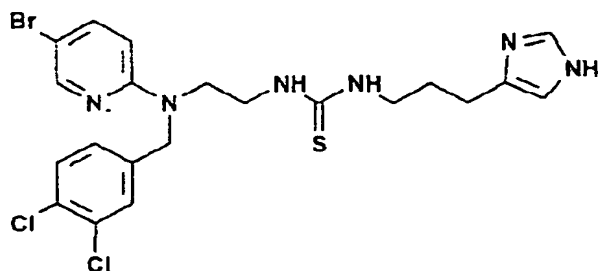
1 - ( 5 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ペンチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア



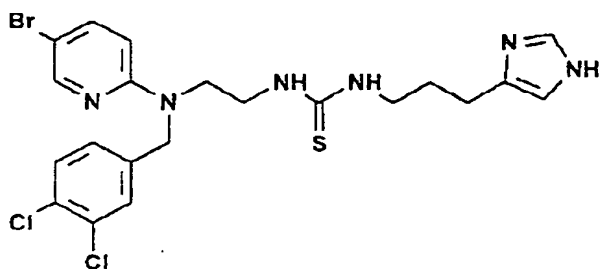
1 - ( 4 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ) チオユレア



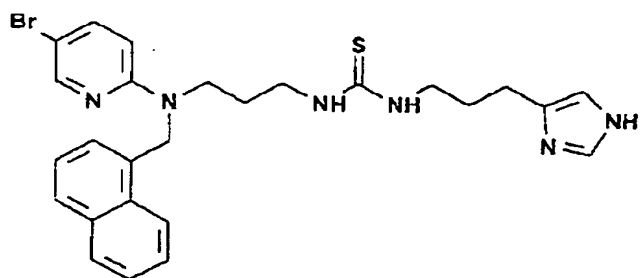
1 - ( 2 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ) チオユレア



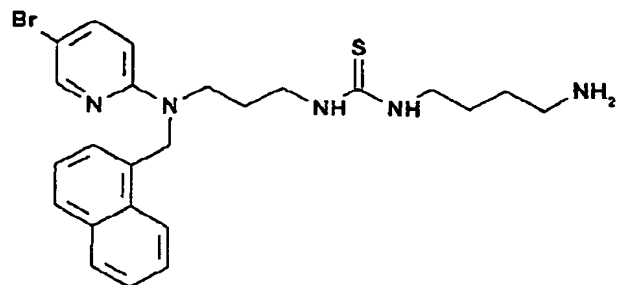
1 - ( 2 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア



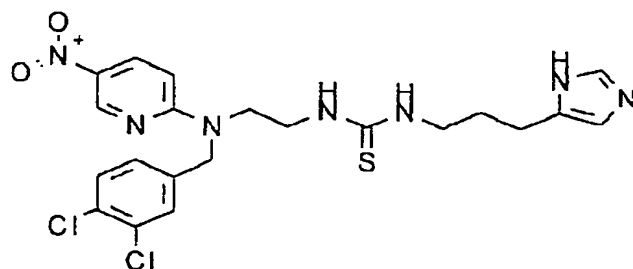
1 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( ( ナフチル - 1 - イル ) メチル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア



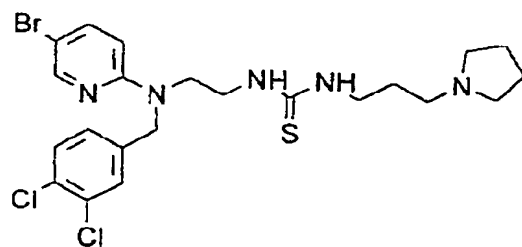
1 - ( 4 - アミノブチル ) - 3 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( ( ナフター - 1 - イル ) メチル ) アミノ ) プロピル ) チオユレア



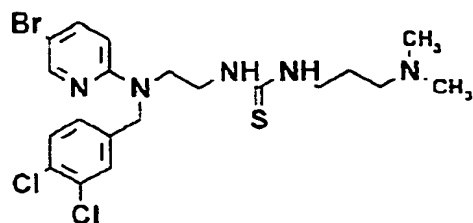
1 - ( 2 - ( N - ( 5 - ニ ト ロ ピ リ ジ ニ - 2 - イ ル ) - N - ( 3 , 4 - ジ ク ロ ロ  
 ベ ン ジ ル ) ア ミ ノ ) エ チ ル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イ ミ ダ ゾ リ - 4 - イ ル ) プ ロ  
 ピ ル ) チ オ ユ レ ア



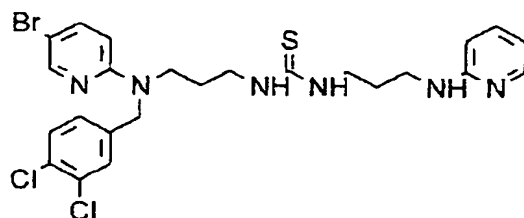
1 - ( 2 - ( N - ( 5 - プ ロ モ ピ リ ジ ニ - 2 - イ ル ) - N - ( 3 , 4 - ジ ク ロ ロ  
 ベ ン ジ ル ) ア ミ ノ ) エ チ ル ) - 3 - ( 3 - ( ピ リ ジ ニ - 1 - イ ル ) プ ロ ピ ル ) チ  
 オ ユ レ ア



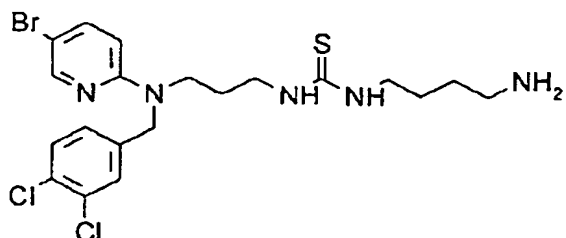
1 - ( 2 - ( N - ( 5 - プ ロ モ ピ リ ジ ニ - 2 - イ ル ) - N - ( 3 , 4 - ジ ク ロ ロ  
 ベ ン ジ ル ) ア ミ ノ ) エ チ ル ) - 3 - ( 3 - ( ジ メ チ ル ア ミ ノ プ ロ ピ ル ) チ オ ユ レ  
 ア



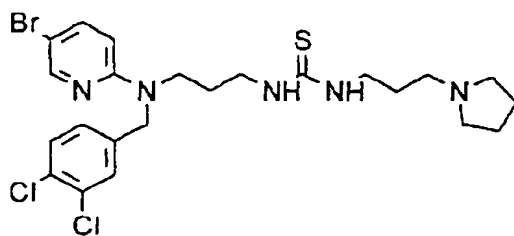
1 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 4 - ( N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) チオユレア



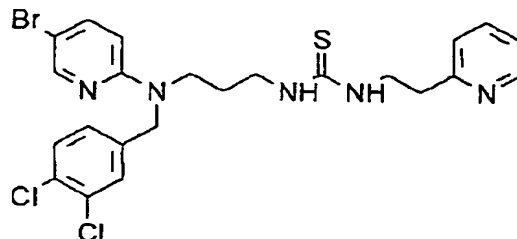
1 - ( 4 - アミノブチル ) - 3 - [ 3 - { N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) } - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) ] アミノプロピル ] - チオユレア



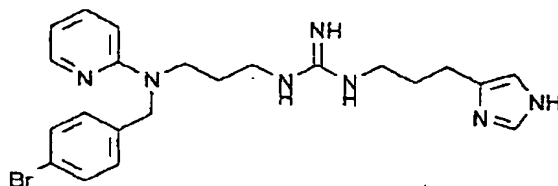
1 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( ピリジニ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレア



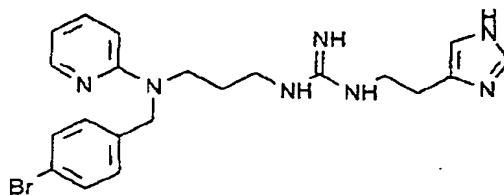
1 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 2 - ( ピリジ - 2 - イル ) エチル ) チオ  
 ユレア



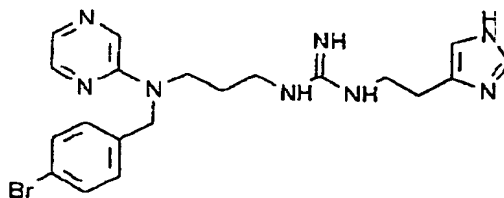
1 - [ 3 - [ N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ  
 ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジ  
 ン



1 - [ 3 - [ N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ  
 ] プロピル ] - 3 - [ 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ] グアニジン



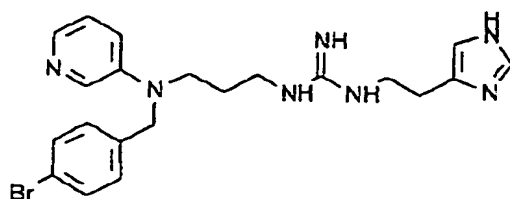
1 - [ 3 - [ N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリダジニ - 2 - イル ) アミ  
 ノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニ  
 ジン



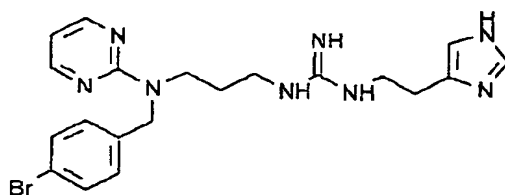
1 - [ 3 - [ N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 3 - イル ) アミノ



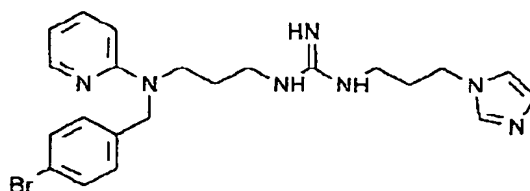
〕プロピル〕-3-[3-(1H-イミダゾリ-4-イル)エチル]グアニジン



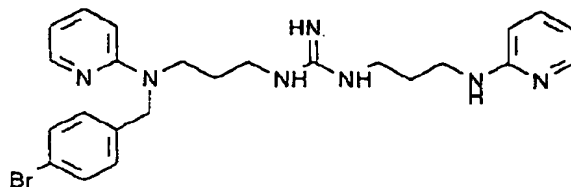
1-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(ピリミジニ-2-イル)アミノ]プロピル]-3-[2-(1H-イミダゾリ-4-イル)エチル]グアニジン



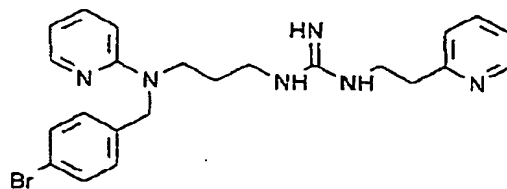
1-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ]プロピル]-3-[3-(イミダゾリ-1-イル)プロピル]チオユレア



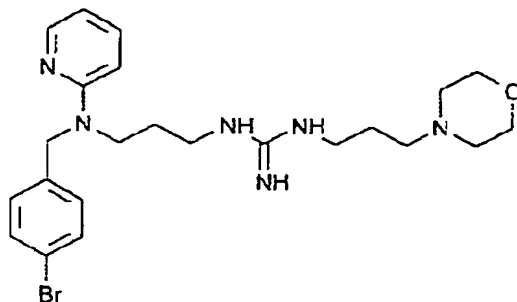
1-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ]プロピル]-3-[3-[N-(ピリジニ-2-イル)アミノ]プロピル]グアニジン



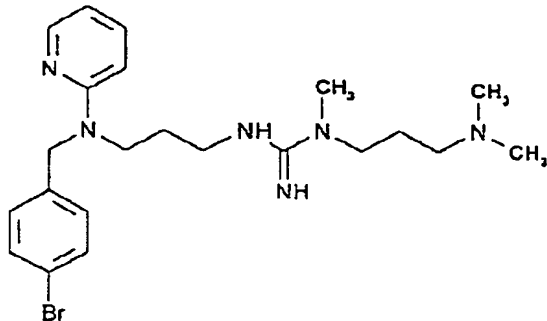
1-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ]プロピル]-3-[2-(ピリジニ-2-イル)エチル]グアニジン



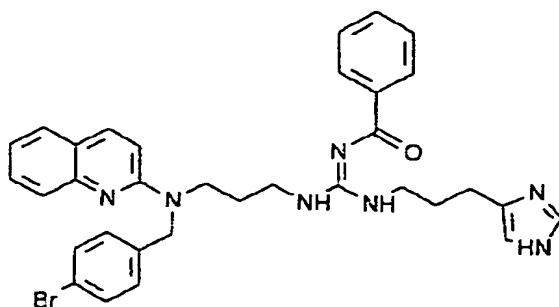
1 - [ 3 - [ N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ  
] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( モルホリニ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン



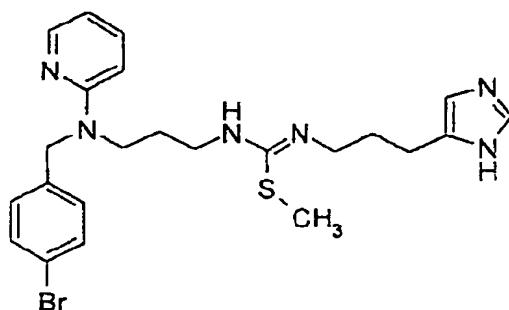
1 - メチル - 1 - [ 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピル ] - 3 - [ 3 - [  
N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ]  
グアニジン



1 - [ 3 - [ N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( キノリ - 2 - イル ) アミノ ]  
プロピル ] - 2 - ベンゾイル - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロ  
ピル ] グアニジン



N1 - [ 3 - ( イミダゾリ - 4 ( 5 ) - イル ) プロピル ] - N2 - [ 3 - { N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) - アミノ } プロピル ] - S - メチルイソチオユレア



上記第五乃至第八の観点のいずれか一の更なる態様において、非ペプチド起源の当該ソマトスタチンレセプターリガンドは作動因子である。

上記第五乃至第八の観点のいずれか一の更なる別の態様において、非ペプチド起源の当該ソマトスタチンレセプターリガンドは拮抗因子である。

本発明の非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンドはソマトスタチン作動因子又は拮抗因子の生物学的効果を媒介するために利用できる。式 I a 又は I b の化合物は向上した生物有用性を発揮するものと予想され、なぜならこれはタンパク質分解による切断に感受性なアミド結合を含まないからである。公知のソマトスタチン作動因子及び拮抗因子との対比における本発明の化合物のタンパク質分解に対する増強した耐久性とサイズの小ささとの組合せは有益な特性、例えば従事技術において提唱されていた化合物と比べての向上した経口吸収率、向上した生物半減期、免疫原性の欠如、及び血液-脳バリアーを横断する能力を有するものと予測される。

式 I a 又は I b の化合物は医薬、治療及び診断技術の開発のために有用であると信じられている。従って、本発明は更に哺乳動物に医薬的に有効な量の 1 又は複数種の本発明の化合物を投与すること

によって哺乳動物の予防又は治療的応答を供与するための方法も提供する。好適な態様に従うと、本発明は有効量の 1 又は複数種の本発明の化合物を投与することによって哺乳動物のソマトスタチンレセプターの活性を調節することによりかかる応答を供与するための方法を提供する。

上記の構造式及び本明細書を通じて、下記の用語は記述の意味を有する：

上記の C<sub>1-6</sub>-アルキル基は、線形、枝分れ、又は環状形態の表示の長さのアルキル基を挙げているつもりである。線形アルキルの例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルである。枝分れアルキルの例はイソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル及びイソヘキシルである。環式アルキルの例は C<sub>3</sub>-シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。

アルコキシ基、好ましくは上記の C<sub>1-6</sub>-アルコキシは線形、枝分れ、又は環状形態の表示の長さのアルコキシ基を挙げているつもりである。線形アルコキシの例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ及びヘキソキシである。枝分れアルコキシの例はイソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ及びイソヘキソキシである。環式アルコキシの例は C<sub>3</sub>-シクロアルコキシ、例えばシクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシである。

本明細書において、「アリール」なる語には芳香環、例えばフェニル、ナフチル、チエニル、フリル、フラニル、ピリジニル、ピリジル、1H-テトラゾリー5-イル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラ

ゾリル、オキサジアゾル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チオフェネイル、キ

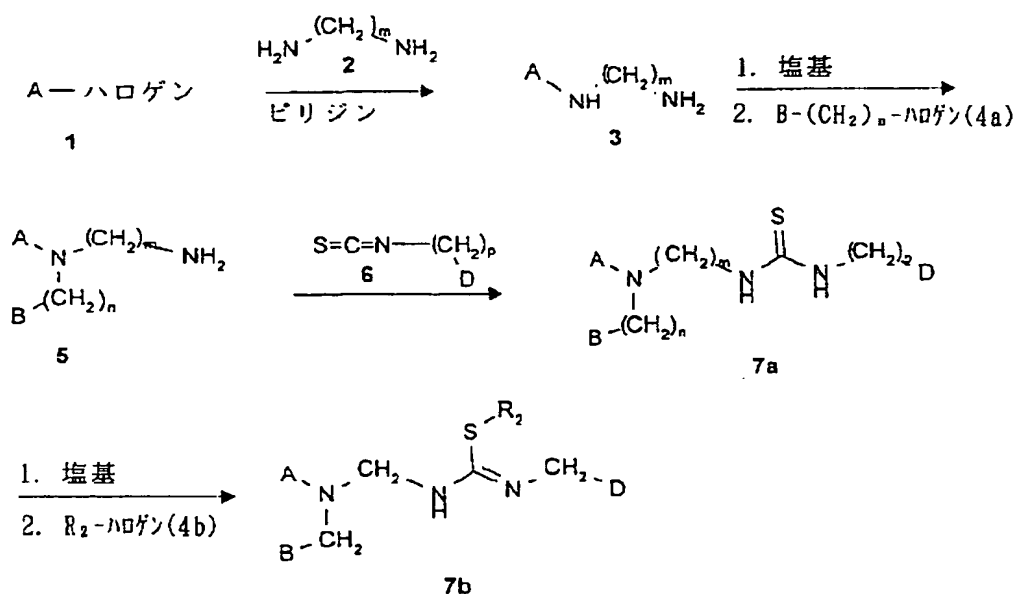
ノリニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル又はイソチアゾリルであつて、任意的に1又は複数のハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボン酸、カルボン酸アミド、ニトリル、アルデヒド、ニトロ、トリハロゲノメチル、 $C_{1-6}$ -アルキルケトン、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ又はアリールにより置換されているものから成る群より選ばれる炭素環及び複素環式芳香環が挙げられる。

「ハロゲン」なる語はクロロ (Cl)、フルオロ (F)、ブロモ (Br) 及びヨード (I) を含む。

本発明の化合物は1又は複数の非対称中心を有してよく、そして分割状のステレオアイソマー、純粋又は部分的に純粋なステレオアイソマー、又はそのラセミ混合物は本発明の範囲に含まれる。

#### 一般法 A

反応スキーム I :

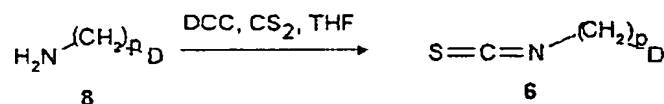


式 I a 又は I b の化合物は反応スキーム I に示している通り、アリールハロゲンニド1で出発し、それを適当な溶媒、例えばピリジンの中で窒素雰囲気下で還流しながら適当な時間ジアミノアルキル2と反応させることにより調製されうる。過剰のジアミノアルキル及び溶媒は真空除去してよく、そして非極性溶媒、例えばテトラヒドロフランを添加してジアミノアルキル塩を沈殿させてよい。中間体

3は当業界公知の方法による蒸留又はクロマトグラフィーにより得られうる。

中間体3は塩基、例えば水素化ナトリウムによる当業界公知の条件下での処理の後にアリアルアルキルハロゲンイド4aでアルキル化して、1, 1-ジ置換化第一アミン5にしてよい。次いで5をテトラヒドロフラン又はエタノールの如き溶媒の中で、スキーム2に示すように調製したイソチオシアネート6と反応させ、一夜攪拌し、そして真空濃縮して粗生成物7aを供してよい。このイソチオシアネートは当業界において発表されている方法に従って保護及び脱保護できうる（例えば、T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版、John Wiley and Sons, New York, 1991）。この粗生成物7aは当業者に公知の方法、例えばクロマトグラフィーにより精製し、一般式Iaの化合物である最終生成物7aを得ることができる。塩基、例えば水素化ナトリウム及びアルキルハロゲンイド4bの存在下で、一般式Ibの化合物である化合物7bが得られうる。

反応スキームII:

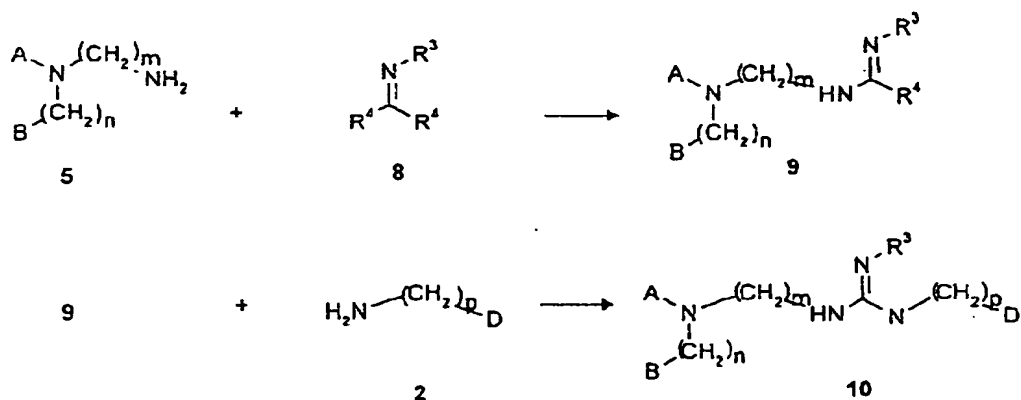


スキームIに記載のイソチオシアネート6は適当に保護された第

一アミン8から、テトラヒドロフラン及び二硫化炭素の如き溶媒の中で、ジシクロヘキシルカルボジイミドの如き試薬又は論文で公知のその他のカップリング試薬の存在下で低温条件下で調製されうる。この混合物を一夜攪拌し、そして溶媒を除去し、そしてその残渣をエーテルを伴って粉碎してジシクロヘキシルチオユレアを除去してよい。残留生成物は当業者に公知の技術を利用して真空蒸留又はクロマトグラフィーにかけ、イソチオシアネート6にしてよい。

#### 一般法B

反応スキームIII:



式 I a の化合物は反応スキーム III に示すように、反応スキーム I に記載の通りにして調製した適当なアミン 5 と、 $\text{R}^3$  がベンゾイル ( $-\text{COPh}$ ) 又はニトリル ( $-\text{CN}$ ) であり、そして  $\text{R}^4$  がチオメトキシ ( $-\text{SCH}_3$ )、フェノキシ ( $-\text{OPh}$ ) 又はクロリド ( $-\text{Cl}$ ) でありうる活性化イミン 8 とで、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランの中で適温にて、適当な時間、中間体 9 を供するようにして調製できうる。中間体 9 は更にアミン 2 と、適当な溶媒、例えばピリジンの中で、触媒、例えば銀塩 (例えば  $\text{AgNO}_3$ ) を伴って、又は伴わないで、適温で、一般式 I a の化合物である生成物 10 を生成するのに適当な時間反応させてよい。

化合物 10 (式中、 $\text{R}^3$  は活性化性基、例えばベンゾイル又はニトリルである) を 1.5M の水性塩化水素で適当な時間適温で処理すると、一般式 I a の化合物である化合物 10 (式中、 $\text{R}^3$  は水素である) が生成されうる。

反応スキーム III の中間体は当業界において発表されている方法に従って保護及び脱保護されうる (例えば、T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版、John Wiley and Sons, New York, 1991)。

このようにして得られたグアニジン誘導体及びその塩は当業者に公知の方法により単離及び精製されうる。

#### 薬効

本発明の化合物は真核細胞系において恒久的に発現されるソマトスタチンレセプターサブタイプに選択的且つ効率的に結合する範囲で好適とされる。化合物が

レセプターに結合する程度はその結合親和力としてわかることが知られているであろう。化合物の親和力は一般に、当該化合物がそのレセプターに既に結合している別の化合物を50% 追い出すことのできる阻害濃度として表示される ( $IC_{50}$ )。ソマトスタチンレセプターでのリガンド結合試験の場合、レセプターにて追い出される化合物は放射活性作動因子、例えば  $^{125}I$ -Tyr $^{11}$ -SRIF-14 とする。本発明に従えば、化合物が少なくとも一種の哺乳動物において臨床的に有効な  $IC_{50}$  を保有しているのが好ましい。即ち、それは放射能ラベルされた作動因子のソマトスタチンレセプターに対する結合を阻害しながら、哺乳動物の最小限の許容されない副作用を及ぼすほどに低い  $IC_{50}$  を保有すべきである。理解されるであろうように、臨床的に有効な濃度は様々な要因、例えば試験化合物の薬動学的特性及び安全性に依存して変わり、それ故各化合物及び各要因について経験的に決定せねばならない。一般に

、本発明の化合物の効能は可能な限り高いことが所望され、天然ソマトスタチン以上であることが好ましい。ソマトスタチンレセプターにおいて放射能ラベルした作動因子を追い出す化合物は作動因子又は拮抗因子の2つのクラスのいずれかに属しうる。単純なリガンド結合試験はこれら2つのクラスを区別しないであろう。5種類のソマトスタチンレセプターサブタイプ（即ち、SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 及び SSTR5）全てがGタンパク質サブユニットGiを介してアデニルシクラーゼの活性を阻害することが示されている（Patel, Y.C. ら、Biochem. Biophys. Res Commun., 198: 605-612, 1994）。フォスコリンによるアデニルシクラーゼの直接活性化を介し、ソマトスタチン作動因子の阻害作用は利用できる。サイクリックAMP蓄積に対するSRIFの阻害作用を特異的に反転させる化合物をソマトスタチンレセプター拮抗因子と呼ぶ。

当業者は多種多様な予防、診断及び治療的処置が本発明の化合物及び組成物から、ソマトスタチンレセプターでの作動性又は拮抗性により得られることを理解するであろう。例えば、有効な量の本発明の化合物を投与することにより、予防又は治療的応答がヒト又はその他のタイプの哺乳動物において供与されうる。処置（予防又は治療）すべき病気は哺乳動物の網膜及び／又は虹彩-毛様体の有害



な症状が伴うことがあり、かかる症状は高眼内圧 (IOP) 又は深遠眼性感染症でありうる。処置すべき病気は例えば緑内障、間質角膜炎、虹彩炎、網膜炎、白内障又は結膜炎である。予防又は治療的応答の供与には所望の反応の開始又は増強、並びに所望されない応答の抑止又は抑制が含まれる。

明らかな通り、本発明はソマトスタチンレセプターに有効且つ選択的に結合する様々な化合物を提供する。これらの化合物は様々な無機及び有機塩と医薬的に許容される塩を形成することができ、そ

してかかる塩も本発明の範囲に属する。かかる塩の例には、アセテート、アジペート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ブチレート、シトレート、カンホレート、カンホルスルホネート、エタンスルホネート、フマレート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニトレート、オキサレート、パモエート、パーサルフェート、ピコレート、ピバレート、プロピオネート、スクシネート、スルフェート、タルテート、トシレート及びウンデカノエートが挙げられる。このような塩は慣用の手段、例えば遊離塩基形態の当該生成物を当量以上の適当な酸と、当該塩が不溶性である溶媒又は媒質の中で、又は水の如き後に真空もしくは凍結乾燥により除去する溶媒の中で反応させることにより生成されうる。このような塩は当該塩の陰イオンを適当なイオン交換樹脂上の別の陰イオンと交換することによっても生成されうる。

別の観点において、本発明は活性成分として一般式 I a 又は I b 化合物又は医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る医薬組成物に関する。

本発明の化合物を含む医薬組成物は例えば Remington's Pharmaceutical Science, 1985 に記載の慣用の技術により調製されうる。この組成物は慣用の形態、例えばカプセル、錠剤、エアゾール、溶液、懸濁物又は局所塗布物であってよい。

採用する医薬担体又は希釈剤は慣用の固体又は液体担体でありうる。固体担体の例はラクトース、テラアルバ、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼ

ラチン、アガー、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はセルロースの低級アルキルエーテルである。液体担体の例はシロップ、ピーナッツ油、

オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン又は水である。

同様に、担体又は希釈剤には当業界公知の任意の徐放性物質、例えばグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートを、単独で、又はワックスとの混合で含みうる。

経口投与のために固体担体を用いるなら、その製剤は錠剤化する、粉末もしくはペレット状で硬質ゼラチンカプセルの中に詰める、又はトローチもしくはロゼンジの形態にしてよい。固体担体の量は様々でありうるが、通常は約25mg～約1gであろう。液体担体を利用するなら、製剤はシロップ、エマルジョン、軟質ゼラチンカプセル又は無菌性注射用溶液、例えば水性又は非水性液体懸濁物又は溶液であってよい。

慣用の錠剤化技術により調製し得る典型的な錠剤は以下を含みうる：

コア：

活性化化合物（遊離化合物又はその塩）	100mg
コロイド状二酸化珪素（Aerosil）	1.5mg
微結晶セルロース（Avicel）	70mg
改良セルロースゴム（Ac-Di-Sol）	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	_____

コーティング：

HPMC	約9mg
* Mywacett 9-40T	約0.9mg
* フィルムコーティングのための可塑剤として用いるアシル化モノグリセリド	

。

経鼻投与のためには、当該製剤はエアゾル服用のための液体担体、特に水性担体の中に溶解又は懸濁された式 I a 又は I b の化合物

を含みうる。当該担体は添加剤、例えば可溶化剤、例えばプロピレングリコール、界面活性剤、吸収増進剤、例えばレシチン（ホスファチジルコリン）又はシクロデキストリン、又は保存剤、例えばパラベンを含みうる。

一般に、本発明の化合物は単位投与当り50～200gの活性成分を医薬的に許容される担体と一緒に含んで成る単位投与形態の中に分注する。

本発明に係る化合物の用量は患者、例えばヒトに薬剤として投与するとき、一回の投与当り適当には1～500mg/日、例えば約100mgとする。

一般式I a又は式I bの化合物はヒトソマトスタチンレセプターに結合する能力を保有することが証明された。従って、この化合物は高度なソマトスタチンレセプター親和力を要する症状の処置に利用されうる。

かくして、特定の観点において、本発明はソマトスタチンレセプターに結合するための医薬組成物に関連し、当該組成物は活性成分として、一般式I a又はI bの化合物又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る。

更なる観点において、本発明はソマトスタチンレセプターに結合する方法に関連し、この方法はそれを要する被検体に有効量の一般式I a又は式I bの化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含んで成る。

更なる別の観点において、本発明は一般式I a又は式I bの化合物又はその医薬的に許容される塩のソマトスタチンレセプターに結合するための医薬品の調製のための利用に関する。

当業者は多種多様な予防、診断及び治療的処置が本発明の合成化合物及び組成物から、それらの成分と、天然のSRIF又はSRIF-28と

の競合、即ち、作動性又は拮抗性に大部分基づき、得られることを理解するであろう。例えば、有効量の本発明の化合物を投与することにより、予防又は治療的応答がヒト又はいくつかのその他のタイプの哺乳動物において供与されうる。好適な応答は、ソマトスタチンレセプターサブタイプSSTR4の活性の調節、即ち、増強、低下又は改変により供与される。予防又は治療的応答の供与には所望の応答の開始もしくは増強、並びに所望されない応答の抑止もしくは抑制が挙げられ

る。

式 I a 又は I b の化合物は医薬的に許容される酸付加塩として、又は適宜、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属、又は低級アルキルアンモニウム塩として投与してよい。かかる塩形態は遊離塩基形態とほぼ同程度の活性を発揮するものと信じられている。

任意的に本発明の医薬的組成物は式 I a 又は式 I b の化合物と、別の活性を示す 1 又は複数種の化合物、例えば抗生物質又はその他の薬理学的に活性な物質との組合せを含んで成ってよい。

投与のルートは当該活性化合物を適当又は所望の作用部位にまで効率的に運ぶ任意のルート、例えば経口、鼻、肺、経皮又は非経口ルートであってよく、経口ルートが好ましい。

実施例：

式 I a 又は I b の化合物並びにそれらを含む製剤を調製するための方法を下記の実施例において更に例示するが、これらに限定されるものではない。

当該化合物の構造は元素分析 (MA)、核磁気共鳴 (NMR) 又は質量スペクトル (MS) により確認する。NMR シフト (d) は百万分率 (ppm) で表示し、そして特定ピークのみを示す。m. p. は融点であり、そして℃で示し、補正はしていない。カラムクロマトグラフィーは

W. C. Stillら、J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925に記載の技術を利用し、Merckシリカゲル 60 (Art 9385) で実施した。出発材料として用いた化合物は既知の化合物か、又は周知の方法により容易に調製できる化合物である。

略語：

TLC：薄層クロマトグラフィー

DMSO：ジメチルスルホキシド

min：分

h：時間

HPLC－分析：

方法 A：

RP-HPLC分析を254nmでのUV検出及びLichrosorp RP-18 5 mMカラムを用い、1 ml/分で溶出させて実施した。このカラムは4 Mの硫酸でpH2.5に調整した0.1 Mの硫酸アンモニウムから成るバッファー中の20%のアセトニトリルで平衡にし、同バッファー中の30分かけて20%から80%に至るアセトニトリルの勾配により溶出させた。次いで勾配を5分かけて100%のアセトニトリルにまで延長し、続いて100%のアセトニトリルで6分間かけてイソクラチック溶出させた。

#### 生物学的アッセイ

SST1, SST2, SST3, SST4及びSST5から選ばれるソマトスタチンレセプタータンパク質に対する本発明に係る非ペプチド起源のソマトスタチンレセプターリガンド(式I a又はI bに包含される化合物を含む)の親和力は下記のアッセイを利用して決定できる。当業者は1又は複数種のSSTレセプターサブタイプ1～5に対する親和性を有する特定のリガンドをスクリーニングするためにどのような調整/改良を図ればよいか認識しているであろう。更に、当該リガ

ンドを発見するために大規模な化合物ライブラリーをスクリーニングするため、当業者に公知の慣用の技術(例えば、Amersham(商標)SPA Technology)をこのアッセイを改良するために利用してよい。当該リガンドを提供するための一の方法は、当業者周知の慣用の技術(例えば、Combinatorial chemistry in the discovery and development of drugs. Doyle, P.M., Journal Of Chemical Technology And Biotechnology (1995) Vol. 64, 317-24)を利用して非ペプチド起源の化合物ライブラリーを用意し、そしてかかるリガンドを任意的に改良を伴った下記のアッセイを利用してスクリーニングし、これにより本発明に係るソマトスタチンレセプターリガンドを提供することにある。

SSTレセプターサブタイプを発現する細胞系:

BHK細胞(tk-ts13, ATCC CRL#1632)及びHEK293細胞(ATCC CRL#1573)を1%のペニシリン/ストレプトマイシン、10%の胎児牛血清及び1%のClutamax(商標)を含むダルベッコ改良イーグル培地(DMEM)の中で組織培養皿の中で20～40%の集密度にまで増殖させた。トランスフェクションの前に、細胞をカルシウム無含有PBSで2回洗い、しかる後20mlの無血清DMEMを細胞に加えた。

トランスフェクションは公知の通りに実施した(製品説明書: Lipofectamin, Gibco RBL Cat No. 18324-012)。簡単には、哺乳動物発現ベクターpcDNA3 (Invitrogen) に挿入したSSTレセプターサブタイプをコードするcDNA 10  $\mu$ g を300  $\mu$ l の無菌水に希釈した。30  $\mu$ g のLipofectaminを300  $\mu$ l の無菌水に希釈した。cDNA及びLipofectamin溶液を混合し、そして室温で15分放置した。このLipofectamin/cDNA混合物をプレートを軽くゆらしながら細胞(SST2についてはHEK293細胞、その他のレセプターサブタイプについてはBHK)を滴下した。次いでこの細胞を16~24時間インキュベーションし

、しかる後その培地を1 mg/mlのGeneticin (G-418スルフェート) を含む標準培地と交換した。1~2週間後に出現する耐性コロニーを単離し、そして更なる特性決定のために増殖させた。

#### 結合アッセイ:

個々のSSTレセプターサブタイプを発現する細胞をバッファー(50mMのトリス-HCl (pH7.4), 1 mMのEGTA, 5 mMのMgCl<sub>2</sub>)の中に再懸濁し、そしてホモジナイズした。膜をバッファー中で2回、ホモジナイゼーション及び遠心分離により洗った。最終膜ペレットをバッファーの中で125  $\mu$ g/mlのタンパク質濃度で再懸濁した。75pM<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>-SRIF (Amersham, 1M-161) を利用する結合アッセイをminisorbポリプロピレンチューブの中で250  $\mu$ l の容量で二重に行った。このアッセイはレセプターサブタイプに依存して30~37℃で30~90minインキュベーションした。結合は0.5%のポリエチレンジオキシリン及び0.1%のBSAに4 hr予備浸漬しておいたWhatman GF/Bガラスフィルターによる濾過により停止させた。フィルターを氷冷した0.9%食塩水5 mlで3回洗い、そしてPackard Cobra II Gamma Counterでカウントした。

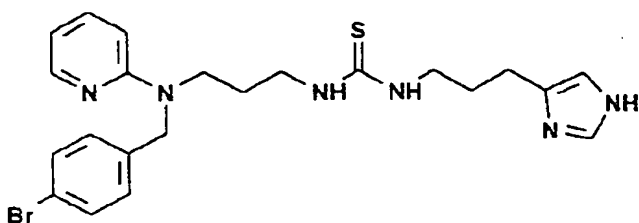
#### 機能アッセイ:

ヒトSSTレセプターを発現する細胞を24穴組織培養マルチディッシュに200,000細胞/ウェルで播種し、そして16~20時間増殖させた。その培地を除去し、そして1) 1 mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX)、2) 10  $\mu$ Mのフォルスコリン又は培地、及び3) 培地、SRIF, SST類似体又は化合物の添加され

た新鮮なDMEM培地を加えた。プレートを37℃で15～30minインキュベーションし、反応培地を除去し、そして細胞を0.1Mの水酸化ナトリウムで溶解させた。0.1Mの塩酸による中和の後、Amersham SPA RIA (RPA538) を利用するcAMP決定のためにアリコートを取り出した。

#### 実施例 1

1-3-(N-4-ブロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル)-3-(3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピルチオユレア二塩酸塩



窒素雰囲気下を保ったドライピリジン (75ml) 中のプロパン-1, 3-ジアミン (310ml, 3.63mol) の溶液に2-ブロモピリジン (70ml, 0.73mol) を加えた。この反応混合物を還流しながら18h加熱し、冷却し、そして揮発物を真空エバポレーションした。その残渣にテトラヒドロフラン (1 l) を加え、そして沈殿物を濾過除去し、そしてテトラヒドロフラン (0.5 l) で洗った。その溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣を95～97℃及び  $2 \times 10^{-2}$  mbarでの蒸留により精製し、83.37 g (76%) のN-(ピリジン-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミンを得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.74 (p, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.34 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4.86 (bs, 1H, NH), 6.35 (dt, 1H), 6.51 (ddd, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 8.04 (ddd, 1H)。

ドライジメチルスルホキシド (250ml) 中の水酸化ナトリウム (5.86 g、鉍物油中の60%) の分散物、0.1415mol) の混合物にドライジメチルスルホキシド (50ml

）中のN-（ピリジン-2-イル）プロパン-1, 3-ジアミン（20 g, 0.1323 mol）の溶液を室温において窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。その反応混合物をガスの発生が

止まるまで攪拌した。ドライジメチルスルホキシド（100ml）中の4-ブロモベンジルブロミド（36.09 g, 0.1415 mol）の溶液を室温でゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で48 h 攪拌した。その反応混合物を氷水（500ml）に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した（3 × 250ml）。合わせた有機抽出物を水で洗い（3 × 150ml）、乾かし（ $\text{MgSO}_4$ ）、濾過し、そして真空エバポレーションした。その残渣（40.56 g）をn-ヘプタン（30ml）で洗い、36.77 g の粗N-（4-ブロモベンジル）-N-（ピリジン-2-イル）プロパン-1, 3-ジアミンを得た。20 g の粗生成物をシリカゲル（900ml）でのカラムクロマトグラフィーにより溶出剤としてジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン 9 : 0.5 : 0.5 を用いて精製し、13.75 g（70%）のN-（4-ブロモベンジル）-N-（ピリジン-2-イル）プロパン-1, 3-ジアミンを油として得た。

$^1\text{H}$  NMR（200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  1.64（s, 2H,  $\text{NH}_2$ ）, 1.74（t, 2H）, 2.72（t, 2H）, 3.60（t, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ）, 4.67（s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ）, 6.41（d, 1H）, 6.53（dd, 1H）, 7.07（d, 2H）, 7.33-7.41（m, 3H）, 8.13（dt, 1H）。

ドライテトラヒドロフラン（20ml）中のN, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド（2.08 g, 10mmol）の溶液に、ドライテトラヒドロフラン（20ml）中のN-（4-ブロモベンジル）-N-（ピリジン-2-イル）プロパン-1, 3-ジアミン（3.20 g, 10mmol）及び二硫化炭素（4.3ml, 70mmol）の溶液を $-10^\circ\text{C}$ において窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。この混合物を $-10^\circ\text{C}$ で3 h 及び室温で48 h 攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその溶媒を真空エバポレーションした。その残渣（5.29 g）をジエチルエーテルで抽出し（3 × 20ml）、そして合わせた有機抽出物を真空エバポレーションし、3.2 g（88%）のN-（4-ブロモベンジル）-N-（3-イ



ソチオシアナトプロピル) - N - (ピリジニ-2-イル) アミンを油として得た。

TLC:  $R_f = 0.72$  ( $\text{SiO}_2$ ; 酢酸エチル/ $n$ -ヘプタン = 1 : 1)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00 (q, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H)。

N - (4-プロモベンジル) - N - (3-イソチオシアナトプロピル) - N - (ピリジニ-2-イル) アミン (1 g, 2.76 mmol) 及び 3 - (1-トリフェニルメチルイミダゾル-4-イル) プロピルアミン (1.014 g, 2.76 mmol) をクロロホルム (10 ml) に溶かし、そして 4 h で還流した。その溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣 (3.09 g) をシリカゲル (400 ml) でのカラムクロマトグラフィにより、溶出剤として酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン 9 : 0.5 : 0.5 を用いて精製し、1.59 g (80%) の純粋な 1 - [3 - (1-トリフェニルメチルイミダゾリ-4-イル) プロピル] - 3 - [3 - [N - (4-プロモベンジル) - N - (ピリジニ-2-イル) アミノ] プロピル] チオユレアを得た。

TLC:  $R_f = 0.59$  ( $\text{SiO}_2$ ; 酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン = 9 : 0.5 : 0.5)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90 (m, 6H), 2.62 (t, 2H), 3.44-3.68 (m, 6H), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 6.33 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.98-7.11 (m, 9H), 7.30-7.39 (m, 11H), 8.06 (d, 1H)。

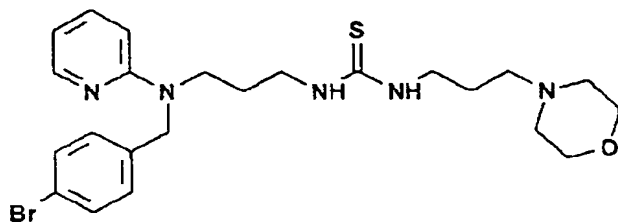
エタノール (50 ml) 中の上記チオユレア (1.59 g, 2.215 mmol) の溶液に 1 N の塩酸 (16 ml) を加え、そしてその反応混合物を 50℃ で 10 h 加熱した。冷却した反応混合物をジエチルエーテル (3 × 30 ml) で洗い、そして水性相を真空エバポレーションした。その残渣を

無水エタノールで押出し (3 × 20 ml)、そして真空エバポレーションし、次いで真空乾燥して 1.23 g (99%) の表題の化合物を非晶粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{MeOD-d}_3$ )  $\delta$  2.0 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 6.99 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H)。

## 実施例 2

1-3-(N-(4-ブロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル)-3-(3-(モルホリニ-4-イル)プロピル)チオユレア



クロロホルム (40ml) 中の N-(4-ブロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミン (1.0 g, 3.123mmol) の溶液に 3-モルホリノプロピルイソチオシアネート (593mg, 3.123mmol) を加え、そしてこの反応混合物を還流温度で 20 h 撹拌した。この反応混合物に 10 滴の 3-モルホリノプロピルイソチオシアネートを加え、そしてその反応混合物を更に 4 h 還流温度で撹拌した。その揮発物を真空エバポレーションし、そしてその残渣 (2.05 g) を酢酸エチル (20ml) に溶解し、そして室温で一夜放置した。その残渣を濾過除去し、そして酢酸エチルで洗い、乾燥させ、1.20 g (76%) の表題の化合物を固体として得た。

TLC:  $R_f = 0.39$  ( $\text{SiO}_2$ ; 酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン = 90:5:5)

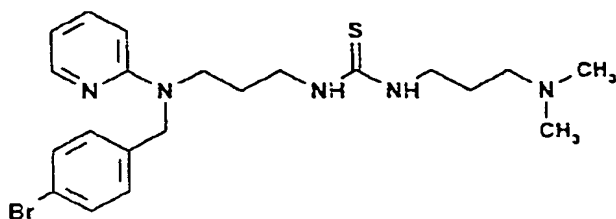
M. p. 121-123°C

HPLC 保持時間 = 6.68 分 (5 mM C18 4×250mm カラム、25% のアセトニトリル/0.1 N の水性硫酸アンモニウム、pH=2.5、室温にて溶出)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84 (m, 4H), 2.49 (m, 6H), 3.53 (m, 4H), 3.71 (m, 6H), 4.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 6.36 (d, 1H), 6.57 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.91 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H)。

### 実施例 3

1 - ( 3 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニー 2 - イル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - N , N - ジメチルアミノプロピル ) チオユレア



クロロホルム (40ml) 中の N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニー 2 - イル ) プロパン - 1 , 3 - ジアミン (1.0 g , 3.123mmol) の溶液に 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピルイソチオシアネート (460mg , 3.123mmol) を加え、そしてこの反応混合物を還流温度で 5 h 攪拌した。その揮発物を真空エバポレーションし、そしてその残渣 (1.69 g) をシリカゲル (180ml) でのカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤として酢酸エチル / メタノール / トリエチルアミ

ン 7 : 2.5 : 0.5 を用いて精製し、シロップ (1.41 g) を得、それを n - ヘプタンから結晶化させ、1.23 g (85%) の表題の化合物を固体として得た。

TLC :  $R_f = 0.39$  ( $\text{SiO}_2$  ; 酢酸エチル / メタノール / トリエチルアミン = 70 : 25 : 5)

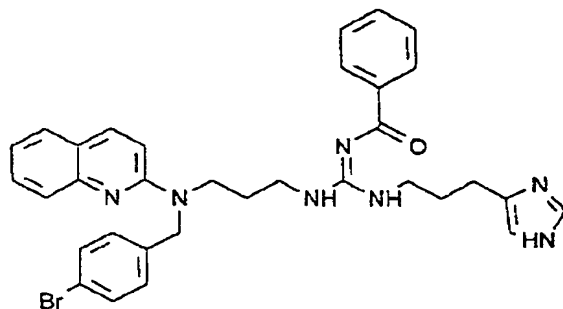
M. p. 79-81°C

HPLC 保持時間 = 6.09 分 ( 5 mM  $\text{C}_{18}$  4 × 250mm カラム、25% のアセトニトリル / 0.1 N の水性硫酸アンモニウム、pH = 2.5、室温で溶出 )。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72 (p, 2H), 1.84 (p, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 3.48 (bs, 4H), 3.68 (t, 2H), 4.59 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 6.37 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 8.17 (bd, 1H)。

#### 実施例 4

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( キノリニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 2 - ベンゾイル - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン



窒素雰囲気下に保ったドライピリジン (25ml) 中のプロパン - 1 , 3 - ジアミン (65.1ml, 0.764mol) の溶液に 2 - クロロ - キノリン (25 g , 0.153mol) を加えた。この反応混合物を還流温度で 18 h

加熱した。冷却反応混合物をテトラヒドロフラン (100ml) に加え、そしてその残渣を濾過除去し、そしてテトラヒドロフランで洗った ( 2 × 50ml ) 。その溶媒を真空エバポレーション、そしてその残渣を 154℃ 及び  $2.5 \times 10^{-2}$  mbar での蒸留により精製し、25.34 g (82%) の N - ( キノリニ - 2 - イル ) プロピル - 1 , 3 - ジアミンを結晶性油として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.77 (p, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.59 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 5.22 (bs, 1H, NH), 6.59 (d, 1H), 7.17 (dt, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

ドライジメチルスルホキシド (100ml) 中の水酸化ナトリウム (2.64 g、鉍物油中

で60%の分散物、63.79mmol)の混合物にドライジメチルスルホキシド(25ml)中のN-(キノリニ-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン(12g, 56.62mmol)の溶液を室温で窒素雰囲気下でゆっくりと加えた。この反応混合物をガスの発生が止まるまで攪拌した。得られる混合物にドライジメチルスルホキシド(50ml)中の4-ブロモベンジルブロミド(16.27g, 63.79mmol)の溶液を室温でゆっくり加えた。この反応混合物を室温で4日間攪拌し、氷水(800ml)に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した(5×150ml)。合わせた有機抽出物を水で洗い(4×150ml)、乾かし(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を真空エバポレーションした。その残渣(22.27g)をn-ヘプタン(30ml)で洗い、20.41gの粗N-(4-ブロモベンジル)-N-(キノリニ-2-イル)プロパン-1,3-ジアミンを得、それをシリカゲル(900ml)でのカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤としてジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン9:0.5:0.5の混合物を用いて精製し、13.9g(63%)の4-(N-ブロモベンジル)-N-(キノリニ-2-イル)プロパン-

1,3-ジアミンを油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

ジクロロメタン(100ml)中の上記のアミン(8.0g, 21.604mmol)の溶液にN-ベンゾイル-ジメチルジチオイミドカーボネート(4.87g, 21.604mmol)を加え、そしてこの反応混合物を室温で20h攪拌した。その溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣をシリカゲル(900ml)でのカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤として酢酸エチル及びヘプタンの1:2の混合物を用いて精製し、10.92g(92%)の1-ベンゾイル-3-[3-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(キノリニ-2-イル)アミノ]-プロピル]-2-メチルイソチオユレアを得た。

ドライピリジン(70ml)中の上記イソチオユレア(5.0g, 9.133mmol)の溶液に

3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピルアミン ( 1.26 g , 10.05mmol ) を加え、そして得られる混合物を還流温度で 10 h 攪拌し、次いで室温で 48 h 攪拌した。その溶媒を真空エバポレーションし、そしてその残渣をシリカゲル ( 600ml ) でのカラムクロマトグラフィーにより溶出剤としてジクロロメタン / メタノール / トリエチルアミン 9 : 0.5 : 0.5 の混合物を用いて精製し、3.31 g ( 58% ) の表題の化合物を非晶固体として得た。

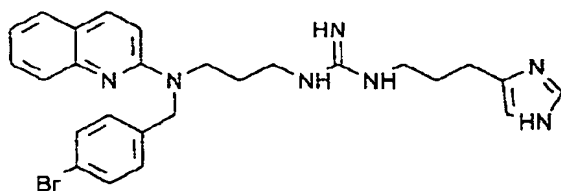
$^1\text{H}$  NMR ( 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1.84 ( bs, 2H ), 2.01 ( m, 2H ), 2.59 ( m, 2H ), 3.24-3.70 ( m, 4H ), 3.80 ( t, 2H ), 4.78 ( s, 2H ), 6.69 ( s, 1H ), 6.76 ( d, 1H ), 7.09 ( d, 2H ), 7.22 ( dt, 2H ), 7.29-7.80 ( m, 9H ), 8.18 ( d, 2H )。

HPLC 保持時間 = 26.10 分 ( 5 mM C18 4 × 250mm カラム、15% のアセトニトリル / 0.1 N の水性硫酸アンモニウム から 25% のアセトニ

トリル / 0.1 N の水性硫酸アンモニウム、pH2.5 に 10 分間かけて至る勾配、室温で溶出 ) 。

#### 実施例 5

1 - [ 3 - [ N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( キノリニ - 2 - イル ) アミノ ] プロピル ] - 3 - [ 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ] グアニジン三塩酸塩



上記のベンゾイルグアニジン ( 120mg , 0.19mmol ) を 1.5 N の塩酸 ( 3.6ml ) に溶かし、そして 100℃ で 16 h アンプルの中で攪拌した。冷却した反応混合物をジエチルエーテルで洗い ( 2 × 2 ml ) 、そして水性相を真空エバポレーションした。その残渣をエタノール ( 10ml ) に溶かし、そして真空エバポレーションした。このエバポレーション手順を 2 回繰り返した。これは 116mg ( 98% ) の表題の化合

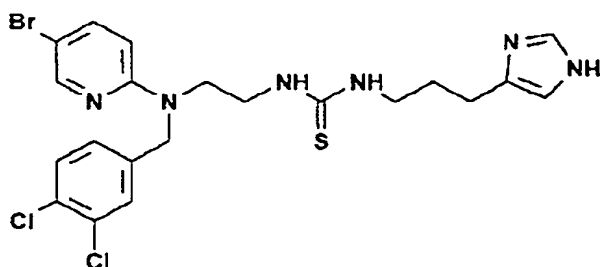
物を非晶固体として供した。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{MeOD-d}_3$ )  $\delta$  1.97 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.80 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.80 (s, 1H)。

HPLC保持時間 = 7.15分 (5 mM C18 4×250mmカラム、16%のアセトニトリル/0.1Nの水性硫酸アンモニウムから25%のアセトニトリル/0.1Nの水性硫酸アンモニウム、pH=2.5に10分かけて至る勾配、室温で溶出)。

#### 実施例 6

1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 H - イミダゾリ - 4 - イル) プロピル) チオユレア



1, 2 - ジアミノエタン (43ml) 中の 2, 5 - ジブロモピリジン (10.0 g, 42.2mmol) 及びピリジン (4.24 g, 53.6mmol) の混合物を窒素雰囲気下で18h 還流した。この反応混合物を減圧でエバポレーションし、冷やし、そして得られる残渣をTHF (150ml) で処理し、白色沈渣を得た。この沈渣を濾過し、そして更なるTHF (100ml) で洗った。濾液のエバポレーションは茶色油を供し、それを真空蒸留して6.48 g (71%) の N - 1 - (5 - ブロモピリジ - 2 - イル) エタン - 1, 2 - ジアミンを淡黄色油として得た。bp. 134-142°C (0.6mm)。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.92 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H, NH), 6.31 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.44 (dd,  $J=2.7\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-4), 8.09 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.22, 44.74, 106.72, 108.67, 139.55, 148.54, 148.70。

DMSO (30ml) 中の水素化ナトリウム (0.584 g, 14.6mmol) 及び N-1-(5-ブロモピリジー-2-イル) エタン-1, 2-ジアミン

(3.00 g, 13.3mmol) の60%の鉱物油分散物を窒素雰囲気下で2 h 攪拌した。この懸濁物を0~5℃に冷やし、そしてDMSO (15ml) 中の3, 4-ジクロロベンジルクロリド (2.71 g, 13.9mmol) を滴下して処理した。室温で一夜攪拌後、その反応混合物を200mlの氷水混合物に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出し (3×75ml)、そして合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い (2×50ml)、乾かし ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そしてエバポレーションして油を得た。溶出系として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  5 :  $\text{Et}_3\text{N}$  5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは3.5 g (67%) の N-1-(5-ブロモピリジー-2-イル)-1-(3, 4-ジクロロベンジル) エタン-1, 2-ジアミンを黄色油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.92 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 4.72 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.39 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.32 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ), 8.16 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.82, 51.47, 51.95, 107.00, 107.27, 126.23, 128.77, 130.62, 131.04, 132.73, 138.85, 139.77, 148.66, 156.62。

THF (30ml) 中のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (2.74 g, 13.2mmol) 及び二硫化炭素 (10.1 g, 132.6mmol) の混合物を氷塩槽の中で-10℃まで冷やし、そしてTHF (20ml) 中の N-1-(5-ブロモピリジー-2-イル)-1-(3, 4-ジクロロベンジル) エタン-1, 2-ジアミン (5.00 g, 13.2mmol) の溶液



を滴下して処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして窒素雰囲気下で一夜撹拌した。減圧下での溶媒の除去は白色の固体を供した。この固体をジエチルエーテル(200ml)と共に粉碎し、そしてジシクロヘキシルチオユレアを濾過により除去した。その濾液をエバポレーシ

ョンし、そしてアセトニトリル(100ml)を得られる残渣に加えた。残ったジシクロヘキシルチオユレアを濾過し、そしてその濾液を真空でエバポレーションして油を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 : ヘキサン 50 :  $\text{Et}_3\text{N}$  1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 4.31 g (78%) の 2 - [ N - ( 5 - プロモピリジ-2-イル) - N - ( 3, 4 - ジクロロベンジル ) ] アミノエチルイソチオシアネートを白色固体として供した。ジエチルエーテル/ヘキサンからの再結晶化は分析サンプルを供した。

mp 83-85℃。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (m, 4H), 4.69 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.33 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.40 (m, 4H), 8.20 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.34, 49.19, 52.71, 107.70, 108.19, 125.74, 128.34, 130.83, 140.10, 148.71, 155.65。

#### 分析値

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{S}$  の計算値 : C, 47.01 ; H, 3.16 ; N, 14.62。

実測値 : C, 46.93 ; H, 3.32 ; N, 14.56。

THF(40ml)中の 3 - [ 1 - (トリフェニルメチル) イミダゾリ-4-イル ] プロピルアミン 1 (0.87 g, 2.64mmol) の懸濁物を窒素雰囲気下で 0 ~ 5℃で撹拌し、そして THF(15ml)中の 2 - [ N - ( 5 - プロモピリジ-2-イル) - N - ( 3, 4 - ジクロロベンジル ) ] アミノエチルイソチオシアネート (1.10 g, 2.64 mmol) の溶液を滴下して処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。 $\text{EtOAc}$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  5 :  $\text{Et}_3\text{N}$  5 を利用するシリカゲルでの TLC は相当な量の出発材料が残っていることを示唆した。この反応混合物を 24 h 還流し、そしてその溶媒を減圧で除去して白色の泡を得た。溶媒として  $\text{EtOAc}$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  5 : E

t<sub>3</sub>N5 を利用するシ

リカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは1.72 g (87%) のトリチルー保護チオユレアを無色油として供した。この油を2 NのHCl(40ml)に懸濁し、そして窒素雰囲気下で8 h 還流した。沈殿したトリフェニルメタノールを濾過し、そしてその濾液を減圧でエバポレーションして泡を得た。この泡を1 NのNaOH(60ml)に懸濁し、そしてEtOAcで抽出した(3×75ml)。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い(2×50ml)、乾かし(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そしてエバポレーションし、ヘキサンと共に粉碎して765mg(57%)の表題の化合物を白色の吸湿泡として得た。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 (m, 2H), 2.64 (m, 6H), 3.55 (m, 6H), 4.62 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.44 (d, J=9Hz, 1H、ピリジン H-3), 7.20-7.55 (m, 8H, NHC=SNH及びArH), 8.09 (d, J=2.5Hz, 1H、ピリジン H-6)。

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.49, 28.87, 42.42, 43.50, 47.84, 51.79, 107.51, 108.19, 115.99, 126.01, 128.50, 130.78, 131.31, 132.89, 134.35, 137.22, 137.98, 140.26, 148.04, 156.62, 181.75。

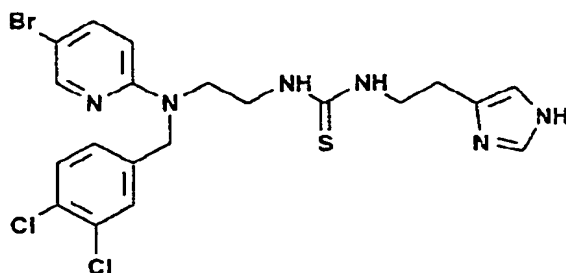
#### 分析値

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>Sの計算値: C, 46.50; H, 4.28; N, 15.50。

実測値: C, 45.13; H, 5.00; N, 16.22。

#### 実施例 7

1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) エチル) - 3 - (2 - (1 H - イミダゾリ - 4 - イル) エチル) チオユレア



THF(40ml)中のヒスタミン(320mg, 2.88mmol)の懸濁物をTHF(15ml)中の2-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチルイソチオシアネート(1.20g, 2.88mmol)の溶液で処理した。この反応混合物を48h窒素雰囲気下で攪拌し、そして溶媒を減圧で除去して泡を得た。EtOAc 90:CH<sub>3</sub>OH 5:濃NH<sub>4</sub>OH 5の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは987mg(67%)の表題の化合物を白色泡として供した。  
mp 72-78℃。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85 (m, 2H), 3.68 (m, 6H), 4.59 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.40 (d, 1H、ピリジン H-3), 6.80-7.50 (m, 9H, NHC=SNH及びArH), 8.02 (d, 1H、ピリジン H-6)。

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27.66, 42.81, 47.74, 51.80, 107.49, 108.19, 116.16, 125.96, 130.84, 131.33, 132.95, 134.90, 135.55, 137.82, 140.32, 148.12, 156.63, 181.71。

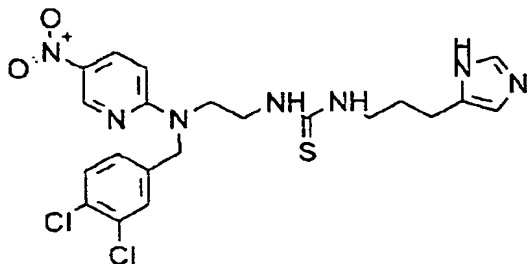
#### 分析値

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>Sの計算値: C, 45.46; H, 4.01; N, 15.91。

実測値: C, 44.90; H, 4.24; N, 15.79。

#### 実施例 8

1-(2-(N-(5-ニトロピリジニ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)エチル)-3-(3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピル)チオユレア



N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成について記載したのと同じようにして、DMSO (25ml) 中の水素化ナトリウム (0.692 g, 17.3mmol)、N-1-(5-ニトロピリジ-2-イル)エタン-1,2-ジアミン (3.00 g, 16.5mmol) 及び 3,4-ジクロロベンジルクロリド (3.22 g, 16.5mmol) は油を供した。溶媒として EtOAc 60 : CH<sub>3</sub>OH 40 : 濃 NH<sub>4</sub>OH 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー 2.84 g (51%) の N-1-(5-ニトロピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンを油として供した。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.68 (t, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.55 (d, J=9.6Hz, 1H、ピリジン H-3), 7.30 (m, 3H), 8.23 (dd, J=2.7Hz, 9.3Hz, 1H、ピリジン H-4), 9.08 (d, J=2.9Hz, 1H、ピリジン H-6)。

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.71, 51.74, 52.12, 104.61, 126.23, 128.83, 130.83, 133.11, 137.33, 146.49。

2-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノエチルイソチオシアネートの合成につい

て記載したのと似た手順を療法して、THF (60ml) 中の DCC (1.70 g, 8.21mmol)、二硫化炭素 (6.70 g, 88mmol) 及び N-1-(5-ニトロピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミン (2.80 g, 8.21mmol) は暗黄色油を供した。溶媒系としてヘキサン 50 : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 : Et<sub>3</sub>N 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 2.20 g (71%) の 2-[N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(5-ニトロピリジ-2-イル)]アミ

ノエチルイソチオシアネートを黄色固体として供した。

mp 104-106℃。

$^1\text{H}$  NMR d 3.94 (m, 4H), 4.85 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.49 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.29 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 8.23 (dd,  $J=2.7\text{Hz}$ , 9.3Hz, 1H、ピリジン H-4), 9.08 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6)

。

#### 分析値

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ の計算値：C, 47.01 ; H, 3.16 ; N, 14.62 。

実測値：C, 46.93 ; H, 3.32 ; N, 14.56 。

THF(20ml)中の3-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾリ-4-イル]プロピルアミン(959mg, 2.61mmol)の懸濁物を氷水槽の中で0~5℃に冷やし、そしてTHF(40ml)中の2-[N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(5-ニトロピリジ-2-イル)]アミノエチルイソチオシアネート(1.00g, 2.61mmol)を滴下して処理した。窒素雰囲気下で室温で一夜攪拌後、その溶媒を減圧で除去して2.1gの黄色泡を得た。中間トリチル保護チオユレアを1NのHCl(35ml)に懸濁し、そして1.5h還流した。この溶液を濾過し、ジエチルエーテルで抽出し(2×200ml)、6NのNaOHで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した(3×100ml)。合わせた酢酸エチル抽出

物を水で洗い(3×100ml)、乾かし( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして真空エバポレーションして泡を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  10 : 濃 $\text{NH}_4\text{OH}$  1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは500mg(38%)の表題の化合物を黄色泡として供した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72 (m, 2H), 3.50 (m, 8H), 4.93 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.75 (s, 1H), 7.35 (m, 7H), 8.22 (dd, 1H、ピリジン H-4), 8.97 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ 、ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  23.14, 28.99, 42.05, 42.40, 48.01, 51.58, 105.27, 126.45, 128.89, 130.89, 133.17, 133.98, 146.28, 160.58, 181.46。

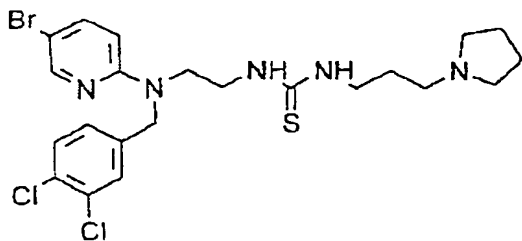
#### 分析値

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Sの計算値：C, 49.60；H, 4.57；N, 19.29。

実測値：C, 49.89；H, 4.86；N, 18.86。

#### 実施例 9

1 - (2 - (N - (5 - ブロモピリジニ - 2 - イル) - N - (3, 4 - ブロモベンジル) アミノ) エチル - 3 - (3 - (ピロリジニ - 1 - イル) プロピル) チオユレア



THF(50ml)中のN - (3 - アミノプロピル) ピロリジン(354mg, 2.76mmol)の溶液を氷水槽の中で0～5℃に窒素雰囲気下で冷やし、そしてTHF(25ml)中の2 - [N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - N - (5 - ニトロピリジ - 2 - イル)] アミノエチルイソチオシ

アネート(1.19g, 2.76mmol)で処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜攪拌した。減圧下での溶媒の除去は油を供し、それはヘキサン-EtOAcによる粉砕を経て固化した。EtOAc-ヘキサンからの再結晶化は1.03g(66%)の表題の化合物を白色固体として供した。

mp 123-125℃。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (m, 6H), 2.45 (m, 6H), 3.50 (m, 6H), 4.68 (s, 2H, ArH), 6.50 (d, 1H), 7.00-7.55 (m, 6H), 8.16 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.62, 28.17, 43.07, 47.89, 51.74, 107.59, 108.08, 126.33, 128.83, 130.94, 138.47, 140.26, 148.55, 156.84, 183.0。

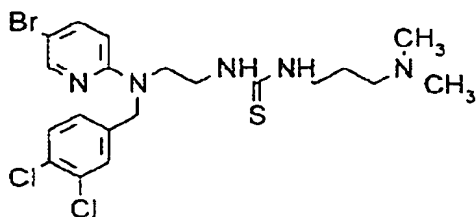
#### 分析値

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$ の計算値：C, 48.44 ; H, 5.18 ; N, 12.84 。

実測値：C, 48.40 ; H, 5.26 ; N, 12.77 。

#### 実施例 10

1 - ( 2 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) エチル ) - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) チオユレア



THF(25ml)中の N - 1 - ( 5 - プロモピリジ - 2 - イル ) - 1 - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1.00 g

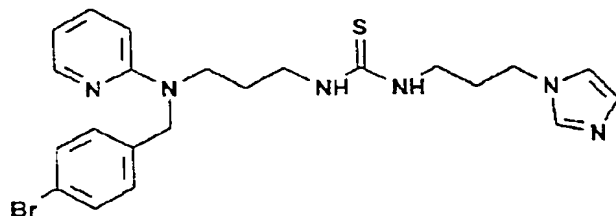
, 2.67mmol) の溶液を窒素雰囲気下で 0 ~ 5 °C に冷やし、そして THF(15ml)中の 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピルイソチオシアネート (385mg, 2.67mmol) の溶液を滴下して処理した。室温で一夜攪拌後、その溶媒を減圧で除去して油を得た。EtOAc 85 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  15 : 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  1 の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 900mg (65%) の表題の化合物を白色泡として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.70 (9m, 2H), 1.95-2.45 (m, 2.23 N  
( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>での単項を含む、8H), 2.50-3.95 (m, 6H), 4.68 (s, 2H, A  
rCH<sub>2</sub>), 6.47 (d, J=9Hz, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.55 (d, J=2.2Hz,  
1H), 8.18 (d, J=2.5Hz, 1H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 26.32, 43.11, 44.85, 47.67, 51.52,  
57.28, 107.97, 126.06, 128.55, 130.77, 131.26, 132.89, 138.  
09, 140.15, 148.33, 156.72, 182.46。

#### 実施例11

1 - ( 3 - ( N - ( 4 - ブロモベンジル ) - N - ( ピリジニ - 2 - イル ) アミノ  
 ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリ - 1 - イル ) プロピル ) チオユレアニ臭  
素酸塩



N - 1 - ( 5 - ブロモピリジ - 2 - イル ) エタン - 1 , 2 - ジアミンの合成に  
ついての方法に従い、2 - ブロモピリジン (20.0 g , 126.7mmol)、ピリジン (12.7  
g , 160.8mmol) 及び 1 , 3 - ジアミノ

プロパン (47.4 g , 639mmol) は暗茶色油を供した。真空蒸留は 9.19 g (48%) の  
N - 1 - ( ピリジ - 1 - イル ) プロパン - 1 , 3 - ジアミンを淡黄色油として供  
した。

bp 111-114℃ (0.65mm) 。



$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.75 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.00 (br s, 2H, NH), 6.50 (m, 2H), 7.40 (ddd, 1H), 8.07 (m, 1H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.93, 39.92 (2X), 106.77, 112.30, 137.17, 148.00, 159.00。

N-1-(5-プロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成について記載の手順に従い、DMSO (50ml) 中の N-1-(ピリジル)プロパン-1,3-ジアミン (5.00 g, 33.1mmol)、60%の鉱物油分散物としての水素化ナトリウム (1.39 g, 34.8mmol) 及び 4-プロモベンジルブロミド (8.27 g, 33.1mmol) は黄色油を供した。溶媒系として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  5 :  $\text{Et}_3\text{N}$  5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 2.28 g (22%) の N-1-(4-プロモベンジル)-1-(ピリジ-2-イル)プロパン-1,3-ジアミンを淡黄色油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  及び  $\text{NH}_2$ ), 2.72 (t, 2H), 3.59 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.72 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.38-7.00 (m, 7H,  $\text{ArH}$ ), 8.16 (d, 1H, ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.21, 39.50, 45.73, 50.98, 105.81, 112.04, 120.60, 128.62, 131.65, 137.34, 137.93, 148.07, 158.20。

THF (15ml) 中の N-1-(4-プロモベンジル)-1-(ピリジ-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン (616mg, 1.92mmol) の溶

液を THF (10ml) 中の 3-(イミダゾリ-1-イル)プロピルイソチオシアネート (323mg, 1.92mmol) により窒素雰囲気下で滴下処理した。室温で一夜攪拌後、固体を濾過した。減圧での濾液のエバポレーションは黄色油を供し、それをメタノールに溶かし、そしてメタノール性臭化水素で酸性にした。ジエチルエーテルの添加は濁った溶液を供し、それは冷蔵庫の中で放置すると淡褐色固体となった。この固体を濾過し、そして 0.94 g (75%) の表題の化合物が得られた。無水エタノール-ジエチルエーテルからの再結晶化は分析サンプルを供した。

mp 199-201℃。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-2.25 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.20-3.90 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 4.26 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ -イミダゾール), 7.00 (t, 1H), 7.26 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H, 2,6H of  $\text{C}_6\text{H}_4$ -4-Br), 7.57 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 3,5H of  $\text{C}_6\text{H}_4$ -4-Br), 7.86 (m, 9H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  25.57, 29.09, 37.87, 39.98, 46.10, 47.40, 51.57, 111.76, 112.20, 121.78, 131.37, 134.73, 135.11, 137.44, 143.40, 151.27, 181.66。

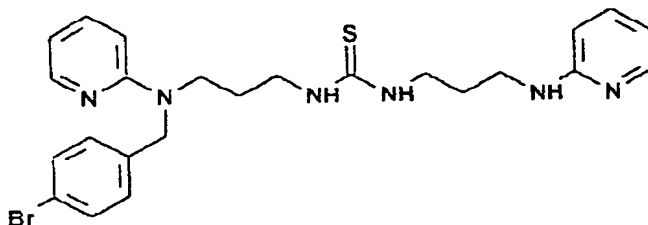
#### 分析値

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Br}_3\text{N}_6\text{S}$ の計算値: C, 40.69; H, 4.51; N, 12.95。

実測値: C, 39.96; H, 4.52; N, 12.65。

#### 実施例12

1-(3-(N-(4-ブロモベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル)-3-(4-(N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル)チオユレア



N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)エタン-1,2-ジアミンの合成に  
 ついての方法に従い、2-ブロモピリジン(20.0g, 126.7mmol)、ピリジン(12.7  
 g, 160.8mmol)及び1,3-ジアミノプロパン(47.4g, 639mmol)は暗茶色の油  
 を供した。真空蒸留は9.19g(48%)のN-1-(ピリジル)プロパン-1,3-  
 ジアミンを淡黄色油として供した。

bp 111-114℃(0.65mm)。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.75 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.00 (br s, 2H, NH), 6.50 (m, 2H), 7.40 (ddd, 1H), 8.07 (m, 1H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.93, 39.92 (2X), 106.77, 112.30, 137.17, 148.00, 159.00。

THF(25ml)中のN-1-(ピリジル)プロパン-1,3-ジアミン(419mg, 2.76mmol)の溶液を窒素雰囲気下で0~5℃に冷やし、そしてTHF(10ml)中の3-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(ピリジ-2-イル)]アミノプロピルイソチオシアネート(1.00g, 2.76mmol)を滴下して処理した。室温で一夜攪拌後、溶媒を減圧で除去して油を得た。この油を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  5 :  $\text{Et}_3\text{N}$  5の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、9本の50mlの画分を得た。画分3~9を合わせ、そして溶媒を減圧で除去して1.31g (92%)の表題の化合物を油として得た(R

$r = 0.5$ )。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82-2.40 (m, 7H), 3.58 (m, 5H), 4.57 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.75 (br, m, NH), 6.35-8.14 (m, 14H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.14, 29.53, 38.63, 41.17, 45.34, 51.30, 106.40, 108.29, 112.52, 112.85, 120.86, 128.18, 131.81, 136.68, 137.39, 137.77, 147.63, 158.73, 181.05。

MS ( $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_4$ )  $m/z$  513 ( $\text{M}^+$ )。

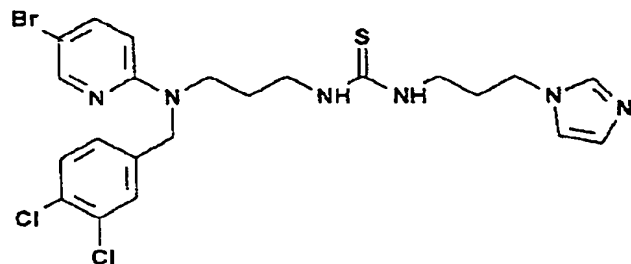
分析値

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_6\text{S}$  の計算値 : C, 56.14 ; H, 5.69 ; N, 16.37。

実測値 : C, 56.10 ; H, 5.73 ; N, 16.34。

#### 実施例13

1-(3-(N-(5-ブロモピリジニ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)プロピル)-3-(3-(イミダゾリ-1-イル)プロピル)チオユレア



N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成について記載した方法に従い、DMSO (45ml) 中の N-1-(5-ブロモピリジル)プロパン-1,3-ジアミン (5.00 g, 2.17mmol)、60%の鉱物油懸濁物としての水素化ナトリウム (0.914 g, 22.9mmol) 及び 3,4-ジクロロベンジルクロリド (4.25 g, 21.7mmol) は油を供した。溶媒として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  5 :  $\text{Et}_3\text{N}$  5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 4.92 g (58%) の N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)プロパン-1,3-ジアミンを油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.80 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 4.66 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.37 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.31 (m, 4H), 8.15 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30.93, 39.44, 46.21, 50.71, 106.67, 107.16, 126.23, 128.72, 130.51, 130.89, 132.62, 138.90, 139.66, 148.55, 156.46。

THF中の N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)プロパン-1,3-ジアミン (1.00 g, 2.57mmol) の溶液を 0~5℃ に窒素雰囲気下で冷やし、そして THF (15ml) 中の 3-(1-イミダゾリル)プロピルイソチオシアネート (432mg, 2.57mmol) を滴下して処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。減圧下での溶媒の除去は半固体を供した。ジエチルエーテル-石油エーテルによる粉碎は固体を供し、それを酢酸エ

チルージエチルエーテルから再結晶化させ、450mg (31%) の表題の化合物を供した。

mp 94-97°C (分解)。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-2.35 (m, 4H), 3.54 (m, 5H), 4.05 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ -イミダゾール), 4.57 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.28 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (m, 9H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.03, 30.91, 41.01, 41.50, 44.59, 45.94, 51.03, 107.05, 107.64, 119.18, 125.90, 128.39, 129.21, 130.78, 131.21, 132.89, 136.95, 137.98, 140.04, 148.33, 156.62, 182.62。

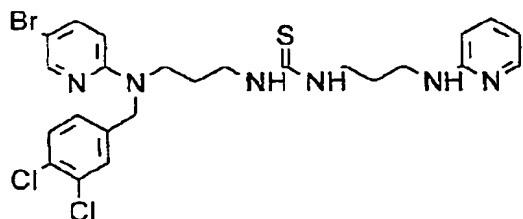
#### 分析値

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$  の計算値: C, 47.49; H, 4.53; N, 15.11。

実測値: C, 47.23; H, 4.59; N, 14.98。

#### 実施例 14

1-(3-(N-(5-ブロモピリジニ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)プロピル)-3-(4-(N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)プロピル)チオユレア



一般方法を利用し、THF(45ml)中のDCC(1.94g, 9.35mmol)、二硫化炭素(7.62g, 100mmol)及びN-1-(5-ブロモピリジニ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)プロパン)-1,3-ジアミン(3.64g, 9.35mmol)は油を供した。溶媒としてヘキサン70:EtOAc 30:Et<sub>3</sub>N1を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は3.19g(79%)の3-[N-(5-ブロモピリジニ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノプロピル

イソチオシアネートを油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 2.06 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 4.66 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.40 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 8.22 (m, 1H)。

$^{13}\text{C}$  NMR d 28.06, 42.91, 46.10, 51.41, 107.21, 107.43, 126.17, 128.72, 130.72, 131.26, 138.31, 139.93, 148.76, 156.13。

MS ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_4$ ) 432  $\text{M}^+$ 。

#### 分析値

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{S}$ の計算値 : C, 44.56 ; H, 3.28 ; N, 9.75。

実測値 : C, 44.39 ; H, 3.42 ; N, 9.79。

THF(30ml)中のN-1-(4-ブロモベンジル)-1-(ピリジ-2-イル)プロパン-1, 3-ジアミン(352mg, 2.32mmol)の溶液を窒素雰囲気下で0~5℃に冷やし、そしてTHF(20ml)中の3-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)]アミノプロピルイソチオシアネート(1.00g, 2.32mmol)を滴下して処理した。室温で一夜攪拌後、その溶媒を減圧で除去して油を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  98 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  1 :  $\text{Et}_3\text{N}$  1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは油としての表題の化合物を供し、それをヘキサンで粉砕して固化させた。酢酸エチル-ヘキサンからの再結晶化は吸湿性の固体を供した。

mp 88℃ (分解) ;

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-2.10 (m, 4H), 3.50 (m, 8H), 4.57 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.90 (br s, 1H, NH), 6.30 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 6.45-8.18 (m, 11H, ArH 及び  $\text{NHC}=\text{SNH}$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.09, 29.64, 38.63, 41.34, 41.45, 46.05, 51.14, 107.16, 107.65, 108.57, 112.90, 125.99, 128.51, 130.78, 131.21, 132.89, 137.55, 138.15, 140.10, 147.30, 148.50, 156.62, 158.79, 181.43 ;

MS (CI,  $\text{CH}_4$ )  $m/z$  583 ( $\text{M}^+$ ) 。

#### 分析値

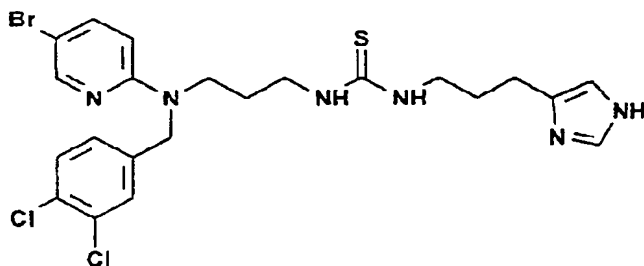
$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$  の計算値 : C, 49.50 ; H, 4.67 ; N, 14.43 。

実測値 : C, 49.28 ; H, 4.57 ; N, 14.21 。

#### 実施例 15

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - プロモピリジニ-2-イル) - N - ( 3 ,

4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ-4-イル) プロピル) チオユレア



THF(50ml)中の 3 - [ 1 - (トリフェニルメチル) イミダゾリ-4-イル] プロピルアミン (1.32 g, 3.60mmol) の懸濁物を THF(25ml)中の 3 - [ N - ( 5 - プロモピリジニ-2-イル) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル) ] アミノプロピルチオイソシアネート (1.55 g, 3.60mmol) を 0 ~ 5 °C で窒素雰囲気下で滴下処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜攪拌した。減圧下での溶媒の除去は油を供した。EtOAc 92 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  4 :  $\text{Et}_3\text{N}$  4 の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 2.10 g (73%) のトリチル保護チオユ

レアを供した。この油を2 NのHCl(50ml)に懸濁し、そして7 h還流した。沈殿させたトリフェニルメタノールを濾過し、そして水性酸を減圧でエバポレーションして泡を得た。吸湿性の塩酸塩を1 NのNaOHで遊離塩基に変換させ、そして水性相をEtOAcで抽出した(3 × 75ml)。合わせた抽出物を水で洗い(2 × 50ml)、乾かし( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そしてエバポレーションして600mgの泡を得た。溶媒系としてEtOAc 85 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  15 : 濃 $\text{NH}_4\text{OH}$  1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は533mg (27%) の表題の化合物を固体泡として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 2.05 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 3.59 (m, 6H), 4.59 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.30 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 6.50-8.11 (m, 9H) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 23.73, 27.03, 28.82, 41.88, 43.29, 46.10, 106.99, 107.70, 115.93, 126.01, 128.50, 130.72, 131.10, 132.78, 134.41, 137.39, 138.20, 140.04, 148.33, 156.56, 181.38。

#### 分析値

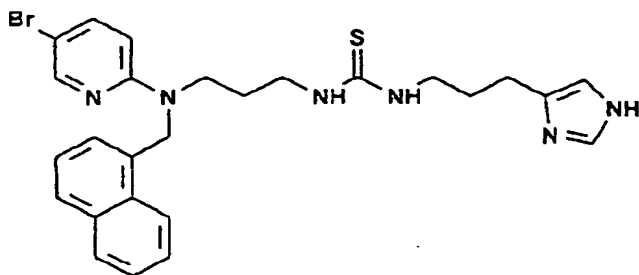
$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$  の計算値 : C, 47.49 ; H, 4.54 ; N, 15.11 。

実測値 : C, 47.48 ; H, 4.48 ; N, 14.96 。

#### 実施例 16

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( ( ナフチ - 1 - イル ) メチル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア





N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)エタン-1,2-ジアミンの合成についての方法に従い、2,5-ジブロモピリジン (4.40 g, 18.6 mmol)、ピリジン (1.86 g, 23.6 mmol) 及び 1,3-ジアミノプロパン (25 ml) は油を供した。真空蒸留は 2.69 g (63%) の N-1-(5-ブロモピリジル)プロパン-1,3-ジアミンを油として供した。

bp 135-139°C (0.1 mm) ;

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.52 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.72 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.36 (m, 2H), 5.30 (br s, 1H, NH), 6.29 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.44 (dd,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-4), 8.09 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 32.61, 39.98, 40.25, 106.45, 108.29, 139.50, 148.49, 157.48。

N-[1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(ナフタリ-1-イル)メチル]プロパン-1,3-ジアミン (3e)。N-(1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成について記載した方法を利用し、DMSO (60 ml) 中の N-1-(5-ブロモピリジル)プロパン-1,3-ジアミン (8.71 g, 37.9 mmol)、60%の鉍物油分散物としての水素化ナトリウム (1.67 g, 41.6 mmol) 及び 1-(ブロモメチル)ナフタレン (9.21 g, 41.6 mmol) は油を供した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  50 : 濃水酸化アンモニウム 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 5.10 g

(35%) の N - [ 1 - ( 5 - ブロモピリジ - 2 - イル ) - 1 - ( ナフタリ - 1 - イル ) メチル ] プロパン - 1 , 3 - ジアミンを油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.43 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.75 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 5.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -a-ナフタリルメチル), 6.31 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.15-8.05 (m, 8H, ArH), 8.20 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 31.31, 39.55, 45.72, 49.62, 106.29, 107.54, 122.76, 123.84, 125.47, 125.85, 126.23, 127.74, 128.94, 131.32, 132.24, 133.92, 139.55, 148.55, 156.94。

2 - [ N - ( 5 - ブロモピリジ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジ

クロロベンジル ) ] アミノエチルイソチオシアネートの調製について記載した手順に従い、THF(40ml)中のDCC (2.32 g, 10.8mmol)、二硫化炭素(8.80 g, 115mmol)及びN - [ 1 - ( 5 - ブロモピリジ - 2 - イル ) - 1 - ( ナフタリ - 1 - イル ) メチル ] プロパン - 1 , 3 - ジアミン (4.00 g, 10.8mmol) は油を供した。ヘキサン50 :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 :  $\text{Et}_3\text{N}$  1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは2.70 g (84%) の 3 - [ N - ( 5 - ブロモピリジ - 2 - イル ) - N - ( ナフタリ - 1 - イル ) メチル ] アミノプロピルイソチオシアネートを無色の油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 2.00 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ ), 3.54 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 5.11 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.30 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.15-8.02 (m, 8H, ArH), 8.25 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR d 28.28, 43.01, 45.77, 50.32, 106.99, 107.59, 122.65, 123.89, 125.41, 125.90, 126.39, 127.96, 128.93, 139.71, 148.60, 156.62。

3 - [ 1 - ( トリフェニルメチル ) イミダゾリ - 4 - イル ) プロピルアミン ( 1.24 g, 3.38mmol ) の溶液をTHF(20ml)に溶かし、そしてTHF(20ml)中の 3 - [ N - ( 5 - ブロモピリジ - 2 - イル ) - N - ( ナフタリ - 1 - イル ) メチル ] アミ

ノプロピルイソチオシアネート (1.40 g, 3.38mmol) の溶液を 0 ~ 5 °C で窒素雰囲気下で滴下して処理した。この反応混合物を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。この溶媒を減圧でエバポレーションして油を得、それを EtOAc 92 : CH<sub>3</sub>OH 4 : Et<sub>3</sub>N 4 の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。TLC に基づき均質な画分を合わせ、そしてエバポレーションして 2.63 g のトリチル保護チオユレアを得た。この油を 1 N の HCl (60ml) に懸濁し、そして 1.5

h 還流した。その残渣を濾過し、そしてその濾液をジエチルエーテルで抽出した (2 × 100ml)。その水性層を 6 N の NaOH で塩基性にし、そして酢酸エチルで抽出した (3 × 100ml)。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い (2 × 50ml)、乾かし (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、そしてエバポレーションして油を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90 : CH<sub>3</sub>OH 10 : 濃 NH<sub>4</sub>OH 1 の溶出剤を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 1.10 g (61%) の表題の化合物を泡として供した。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.88 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.30-3.80 (m, 6H), 5.02 (s, 2H, 1-ナフタリル-CH<sub>2</sub>), 6.18-8.11 (m, 14H, ArH 及び NHC=SNH) ;

<sup>13</sup>C (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.06, 27.19, 29.38, 42.20, 43.75, 50.94, 108.44, 115.63, 122.50, 123.44, 125.31, 125.94, 126.56, 128.13, 129.38, 131.56, 134.75, 135.00, 138.75, 140.63, 148.44, 157.81, 181.56。

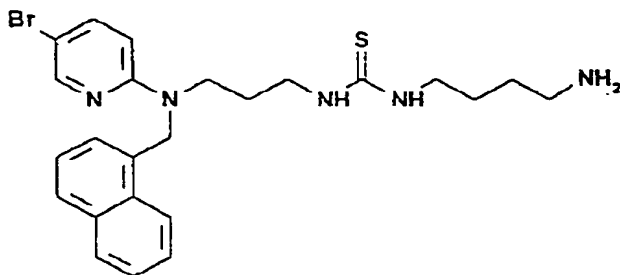
#### 分析

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>6</sub>S の計算値 : C, 58.09 ; H, 5.45 ; N, 15.64 。

実測値 : C, 57.72 ; H, 5.62 ; N, 15.61 。

#### 実施例 17

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - (3 - (N - (5 - プロモピリジニ - 2 - イル) - N - ((ナフチ - 1 - イル) メチル) アミノ) プロピル) チオユレア



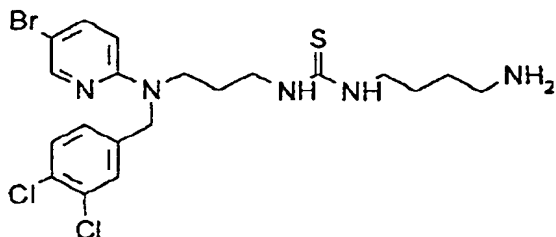
THF(25ml)中の(4-フタルイミドブチル)アミン塩酸塩(688mg, 2.7mmol)及びトリエチルアミン(547mg, 5.4mmol)の溶液を室温で2h攪拌した。この反応混合物をTHF(20ml)中の3-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(ナフタリー-1-イル)メチル]アミノプロピルイソチオシアネート(1114mg, 2.7mmol)の溶液で滴下処理し、そしてその混合物を窒素雰囲気下で一夜攪拌した。その沈殿したトリエチルアミン塩酸塩を濾過し、そしてその濾液を減圧でエバポレーションして油を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  2 : 濃 $\text{NH}_4\text{OH}$  1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は1.08gの黄色泡を供した。この泡をエタノール(20ml)及び85%のヒドラジン水和物(641mg, 12.7mmol)の混合物の中に懸濁し、そしてその混合物を5h還流した。この混合物を濾過して沈殿フタルヒドラジドを除去し、そしてその溶媒を減圧で除去して油性残渣を得た。この油を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75ml)に溶かし、水で洗い(3×50ml)、分離し、乾かし( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そしてエバポレーションして700mgのアミンを淡黄色泡として得た。溶媒としてEtOAc 90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  50 :  $\text{NH}_4\text{OH}$  1を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは650mg(48%)の表題の化合物を白色泡として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70 (m, 10H), 2.79 (m, 2H), 3.70 (m, 6H), 5.06 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.29 (d, 9Hz, 1H), 6.70-8.20 (m, 11H) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.32, 27.18, 30.27, 41.43, 41.59, 43.71, 45.39, 49.83, 106.66, 108.34, 122.37, 123.07, 125.45, 126.00, 126.43, 127.95, 129.03, 130.82, 131.03, 133.86, 140.08, 147.99, 157.47, 181.03。

#### 実施例 18

1 - (4 - アミノブチル) - 3 - [ 3 - [ N - (5 - プロモピリジ-2-イル) ] - [ N - (3, 4 - ジクロロベンジル) ] アミノプロピル ] チオユレア



(4 - フタルイミドブチル) アミン塩酸塩 (1.50 g, 5.89mmol) 及びトリエチルアミン (1.49 g, 14.7mmol) の懸濁物を窒素雰囲気下で 3 h 室温で攪拌し、そして THF (50ml) 中の 3 - [ N - (5 - プロモピリジ-2-イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) ] アミノプロピルイソチオシアネート (2.54 g, 5.89mmol) の溶液を滴下した。一夜攪拌後、その残渣を濾過し、そしてその濾液を減圧エバポレーションして油を得た。溶媒としての  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  1 : 濃水酸化アンモニウム 1.5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 2.06 g の中間フタルイミドを油として供した。この油を 85% のヒドラジン水和物 (635 mg, 12.7mmol) 及び無水エタノール (75ml) の混合物に溶かし、そして 8 h 還流した。この反応混合物を冷やし、濾過し、そしてエバポレーションして油を得た。無水エタノール (25ml) を加え、そしてこの溶液を減圧下で濃縮した。得られる残渣をジエチルエーテル (200ml) 及び水 (50ml) で分配し、そしてジエチルエ

ーテル相を分離し、乾かし ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そして減圧エバポレーションした。EtOAc 90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  50 : 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  1.2 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 1.15 g (70%) の表題の化合物を無色油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.66 (m, 6H,  $\text{CH}_2$  及び  $\text{NH}_2$ ), 2.80 (t, 2H), 3.59 (m, 6H), 4.62 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.35 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 6.99-7.56 (m, 6H,  $\text{ArH}$  及び  $\text{NHC}=\text{SNH}$ ), 8.18 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6)。

$^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  26.33, 27.09, 30.28, 41.44, 41.61, 43.83, 50.98, 107.75, 125.90, 128.39, 130.78, 137.87, 140.15, 148.28, 156.78, 181.11。

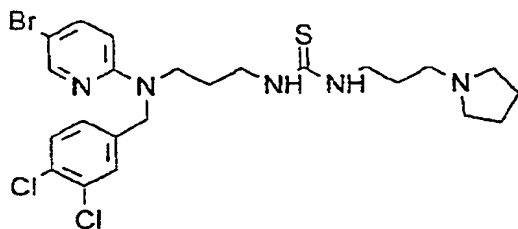
分析値

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$  の計算値 : C, 42.26 ; H, 5.05 ; N, 13.49。

実測値 : C, 46.09 ; H, 5.10 ; N, 12.90。

#### 実施例 19

1 - (3 - (N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) アミノ) プロピル) - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) チオユレア



THF (50ml) 中の N - (3 - アミノプロピル) ピロリジン (354mg, 2.76mmol) の溶液を 0 ~ 5 °C に窒素雰囲気下で冷やし、そして THF (25ml) 中の 3 - [N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル)] アミノプロピルイソチオシアネート (1.19 g, 2.76mmol) の溶液で滴下処理した。この反応混

合物を室温にまで温め、そして一夜攪拌した。その溶媒を減圧除去して油を得、それをヘキサン-酢酸エチルで粉碎して固形化させた。

酢酸エチル-ヘキサンからの再結晶化は1.03 g (66%) の表題の化合物を白色固体として供した。

mp 122-124°C ;

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73 (m, 8H), 2.57 (m, 6H), 3.60 (m, 6H), 4.63 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.33 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.00-7.53 (m, 6H, ArH及び $\text{NHC}=\text{SNH}$ ), 8.18 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.46, 27.14, 41.99, 46.16, 51.09, 53.36, 53.69, 107.05, 107.48, 126.12, 128.61, 130.72, 132.72, 132.84, 138.31, 139.99, 148.55, 156.51, 182.13 。

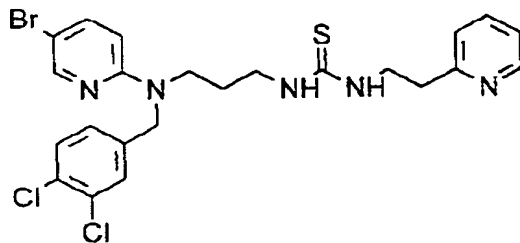
分析値

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{S}$  の計算値 : C, 49.39 ; H, 5.41 ; N, 12.52 。

実測値 : C, 49.14 ; H, 5.44 ; N, 12.45 。

#### 実施例 20

1 - ( 3 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) プロピル ) - 3 - ( 2 - ( ピリジ - 2 - イル ) エチル ) チオユレア



THF(50ml)中の N - ( 2 - アミノエチル ) ピリジン ( 0.33 g , 2.71mmol ) の溶液を窒素雰囲気下で 0 ~ 5 °C に冷やし、そして THF(25ml)中の 3 - [ N - ( 5 -

プロモピリジニール) - N - ( 3, 4 - ジクロロベンジル ) アミノプロピ  
ルイソチオシアネート ( 1.

17g, 2.71mmol) の溶液で処理した。その反応混合物を室温にまで温め、そして  
一夜撹拌した。減圧下での溶媒の除去は油を供し、それを溶媒系として EtOAc 96  
: CH<sub>3</sub>OH 4 : 濃 NH<sub>4</sub>OH 1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー  
により精製した。TLCにより均質な画分を合わせ、そしてエバポレーションして 1  
.11g (74%) の表題の化合物を泡として得た。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.69 (m  
, 6H), 4.59 (s, 2H, ArH), 6.30 (d, J=9Hz, 1H、ピリジン H-3),  
6.88-8.49 (m, 11H, ArH 及び NHC=SNH) ;

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.82, 36.30, 41.34, 43.34, 45.89,  
50.93, 107.05, 107.59, 121.84, 123.63, 125.91, 128.40, 130.  
67, 131.11, 132.79, 136.96, 137.99, 139.99, 148.50, 148.93,  
156.57, 159.06, 181.11。

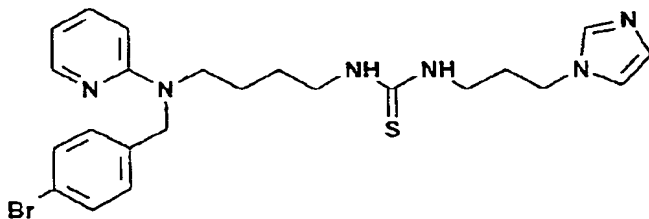
#### 分析値

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S の計算値 : C, 49.93 ; H, 4.37 ; N, 12.66 。

実測値 : C, 49.81 ; H, 4.43 ; N, 12.42 。

#### 実施例 21

1 - ( 4 - ( N - ( 4 - プロモベンジル ) - N - ( ピリジニール ) アミノ  
) プロピル ) - 3 - ( 3 - ( イミダゾリール ) プロピル ) チオユレア



N - 1 - ( 5 - プロモピリジニール ) エタン - 1, 2 - ジア



ミンについての一般方法に従い、2-ブロモピリジン (20.0 g, 126.7 mmol)、1, 4-ジアミノブタン (56.3 g, 639 mmol) 及びピリジン (12.7 g, 160.8 mmol) は 11.5 g (55%) の N-1-(ピリジ-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミンを淡黄色油として供した。

bp 103-105°C (0.05 mm) ;

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.61 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.73 (br s, 1H, NH), 6.43 (m, 2H), 7.40 (ddd, 1H), 8.08 (m, 1H) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.03, 31.25, 41.98, 42.09, 106.56, 112.57, 137.27, 148.22, 159.00。

N-2-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3, 4-ジクロロベンジル)エタン-1, 2-ジアミンの調製について記載したのと同じようにして、DMSO (60 ml) 中の水素化ナトリウムの60%の分散物 (1.27 g, 31.8 mmol)、N-1-(ピリジ-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミン (10.1 g, 30.3 mmol) 及び4-ブロモベンジルブロミド (7.57 g, 30.3 mmol) は油を供した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  5 :  $\text{Et}_3\text{N}$  5 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 4.29 g (57%) の N-1-(4-ブロモベンジル)-1-(ピリジ-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミンを粘性油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  及び  $\text{NH}_2$ ), 2.65 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 4.70 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.95 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 8.15 (m, 1H) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.66, 31.05, 41.94, 48.39, 50.99, 105.65, 111.88, 113.01, 120.49, 128.67, 130.24, 130.73, 131.49, 137.23, 138.15, 148.07, 157.93 。

THF (30 ml) 中の N-1-(4-ブロモベンジル)-1-(ピリジ

-2-イル)ブタン-1, 4-ジアミン (1.11 g, 3.34 mmol) の溶液を THF (30 ml) 中の 3-(イミダゾリ-1-イル)プロピルイソチオシアネート (559 mg, 3.34 mmol) の溶液で滴下処理した。室温で窒素雰囲気下において一夜攪拌後、溶媒を減

圧除去して油を供した。この油を無水エタノールに溶かし、そしてエタノール性塩化水素で酸性にした。ジエチルエーテルの添加は非常に吸湿性の固体を供した。この溶媒を減圧で除去し、そしてその残渣を10%のNaOH(100ml)及び塩化メチレン(50ml)で分配した。塩基性層を塩化メチレンで抽出し(2×50ml)、そして合わせた有機抽出物を水で洗い(2×50ml)、乾かし( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そしてエバポレーションした。得られる油をジエチルエーテルで粉碎し、950mg(57%)の褐色固体を得た。酢酸エチル-ジエチルエーテルからの再結晶化は691mg(41%)の表題の化合物を供した。

mp 122-124°C ;

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.63 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 3.55 (m, 6H), 4.01 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ -イミダゾール), 4.66 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.36-8.18 (m, 13H,  $\text{ArH}$ 及び $\text{NHC}=\text{SNH}$ ) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 25.02, 26.16, 30.61, 41.28, 44.09, 44.16, 48.05, 51.19, 106.02, 112.14, 119.23, 120.64, 128.50, 129.09, 131.64, 136.95, 137.49, 147.84, 157.97, 182.89。

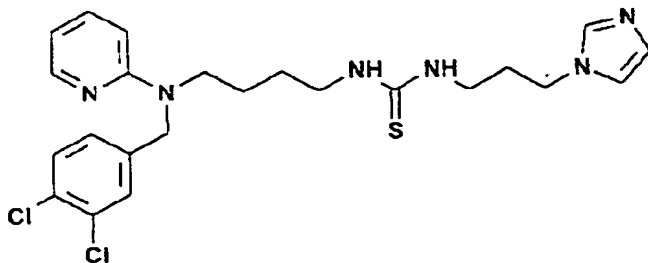
#### 分析値

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_6\text{S}$  の計算値 : C, 54.48 ; H, 5.84 ; N, 16.76 。

実測値 : C, 55.04 ; H, 5.90 ; N, 16.67 。

#### 実施例22

1-(4-(N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(ピリジニ-2-イル)アミノ)ブチル)-3-(3-(イミダゾリ-1-イル)プロピル)チオユレア



一般方法に従い、水素化ナトリウム(613mg, 15.3mmol)の60%の鉱物油分散物

、N-1-(ピリジ-2-イル)ブタン-1,4-ジアミン(2.41g, 14.6mmol)及び3,4-ジクロロベンジルブロミド(3.50g, 14.6mmol)は油を供した。  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 50: CH<sub>3</sub>OH 50: 濃NH<sub>4</sub>OH 1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は0.950g(20%)の淡緑色油を供した。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (m, 4H), 2.02 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.70 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 4.71 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.50 (m, 2H), 7.00-7.52 (m, 4H), 8.16 (m, 1H)。

THF(20ml)中のN-1-(3,4-ジクロロベンジル)-1-(ピリジ-2-イル)ブタン-1,4-ジアミン(900mg, 2.79mmol)の溶液をTHF(15ml)中の3-(イミダゾリ-1-イル)プロピルイソチオシアネート(470mg, 2.79mmol)で滴下処理した。窒素雰囲気下で一夜攪拌後、溶媒を減圧除去した。得られる残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 100: CH<sub>3</sub>OH 10: 濃水酸化アンモニウム 1の溶媒系を利用してシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、黄色の泡を得た。この泡をメタノール-水で粉砕し、白色の固体を得た。塩化メチレン-ジエチルエーテルからの再結晶化は659mg(48%)の表題の化合物を白色結晶固体として供した。

mp 112-113.5℃;

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 4.63 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 7.20 (ArH 及び NHC=SNH);

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.97, 28.17, 30.61, 41.39, 44.10, 44.69, 48.22, 50.87, 106.02, 112.47, 126.23, 128.66, 129.21, 130.61, 137.71, 139.23, 147.95, 182.95。

#### 分析値

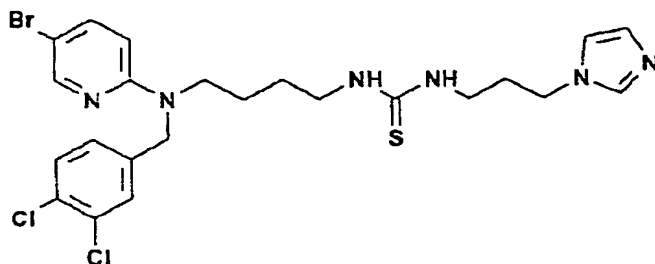
C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>Sの計算値: C, 56.20; H, 5.75; N, 17.10。

実測値: C, 56.03; H, 5.82; N, 16.99。

#### 実施例 23

1-(4-(N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)ブチル)-3-(3-(イミダゾリ-1-イル)プロピル)

チオユレア



N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)エタン-1,2-ジアミンの合成について記載の方法を利用し、2,5-ジブロモピリジン(10.0 g, 42.2 mmol)、1,4-ジアミンブタン(52.6 g, 597 mmol)及びドライピリジン(4.20 g, 53.2 mmol)は茶色油を供した。真空蒸留は7.87 g(76%)のN-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)ブタン-1,4-ジアミンを無色の油として供した。

bp. 165-170°C (0.8 mm) ;

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.15-1.75 (m, 6H), 2.72 (t, 2H), 3.25 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.75 (br s, 1H, NH), 6.30 (d,  $J=9\text{Hz}$ 、ピリジン H-3), 7.47 (dd,  $J=2.7\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-4), 8.10 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ 、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 26.87, 31.09, 41.87, 42.20, 108.07, 139.66, 148.71。

N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンについて記載したのと似た方法を利用し、水素化ナトリウム(1.20 g, 30.1 mmol)の60%の鉱物油分散体、DMSO(75 ml)中のN-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)ブタン-1,4-ジアミン(7.00 g, 28.7 mmol)及びジクロロベンジルクロリド(5.62 g, 28.7 mmol)は油を供した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  50 : 濃 $\text{NH}_4\text{OH}$ の溶媒系を利用するフラッシュクロマトグラフィーは2.32 g(20%)のN-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ブタン-1,4-ジアミンを油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  及び  $\text{NH}_2$ ) 2.72 (t, 2H), 3.45 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.68 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.35 (d,  $J=9\text{Hz}$ 、ピリジン H-3), 7.00-7.55 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ), 8.15 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.48, 30.93, 41.87, 48.81, 59.76, 106.61, 107.10, 126.28, 128.77, 130.45, 139.12, 139.60, 148.60, 156.29。

THF(20ml)中のN-1-(5-ブロモピリジニ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ブタン-1,4-ジアミン(1.01g, 2.48mmol)の溶液をTHF(15ml)中の3-(イミダゾリ-1-イル)プロピルイソチオシアネート(431mg, 2.48mmol)で滴下処理した。窒素雰囲気下で室温で一夜攪拌後、この溶媒を減圧で除去した。得られる残渣をヘキサソージエチルエーテルで粉砕した固体を得た。

。塩化メチレン-ジエチルエーテルからの再結晶化は1.00g (71%)の表題の化合物を白色結晶として供した。

mp 139-141°C ;

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.61 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 4.62 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.30 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.15 (m, 9H), 8.12 (d, 1H、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24.70, 26.33, 30.44, 41.28, 43.87, 44.64, 48.43, 50.97, 106.77, 107.32, 119.23, 126.17, 128.61, 130.62, 130.99, 136.89, 138.74, 139.77, 148.54, 182.94。

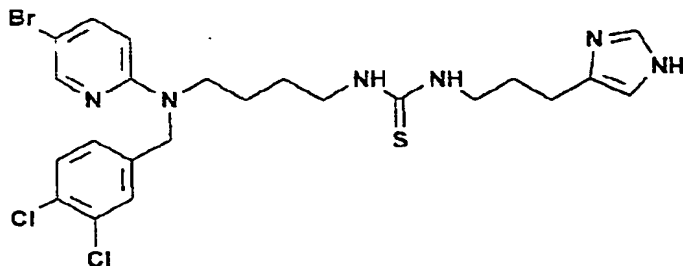
#### 分析値

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$ の計算値 : C, 48.42 ; H, 4.78 ; N, 14.74。

実測値 : C, 48.24 ; H, 4.89 ; N, 14.63。

#### 実施例24

1-(4-(N-(5-ブロモピリジニ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)ブチル)-3-(3-(1H-イミダゾリ-4-イル)プロピル)チオユレア



THF(45ml)中のDCC(858mg, 4.16mmol)、二硫化炭素(1.85g, 44.2mmol)及びN-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ブタン-1,4-ジアミン(1.68g, 4.16mmol)の混合物は油を供した。ヘキサン80:EtOAc 20:Et<sub>3</sub>N1の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ

ーによる精製は1.53g(83%)の4-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノブチルイソチオシアネートを油として供した。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 4.65 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.32 (d, J=9Hz, 1H、ピリジン H-3), 6.97-7.50 (m, 4H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H、ピリジン H-6) ;

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.32, 27.36, 44.80, 47.90, 51.62, 107.10, 126.18, 128.66, 130.56, 130.99, 132.67, 138.63, 139.71, 148.60, 156.18。

THF(20ml)中の3-(1-トリフェニルメチル-<sup>1</sup>H-イミダゾリ-4-イル)プロピルアミン(0.50g, 1.51mmol)の懸濁物をTHF(10ml)中の4-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノブチルイソチオシアネート(0.67g, 1.51mmol)で窒素雰囲気下で滴下処理した。室温で一夜攪拌後、その溶媒を減圧で除去して油を供した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100:CH<sub>3</sub>OH 2.5:Et<sub>3</sub>N 2.5を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは0.62g(71%)の無色の油を供した。この油を2NのHCl(50ml)及びエタノール(10ml

）の混合物に懸濁し、そして10h還流した。冷却後、沈殿したトリフェニルメタノールを濾過し、そしてその濾液をエバポレーションした。その残渣を2NのNaOH (40ml) に懸濁し、そしてその水性相を塩化メチレンで抽出した (3 × 50ml) 。合わせた塩化メチレン抽出物を水で洗い (3 × 50ml) 、乾かし (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 、濾過し、そしてエバポレーションして107mg (18%) の表題の化合物を吸湿性固体として得た。

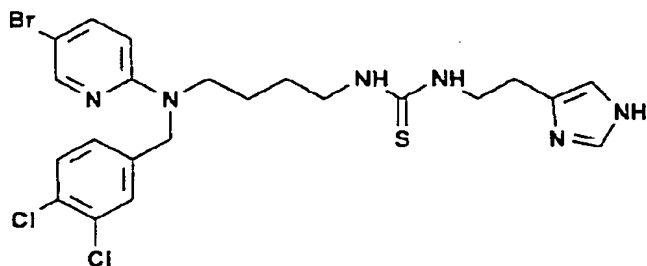
mp 63-67°C ;

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-2.00 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 3.45 (br m, 6H), 4.63 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.95-7.50 (m, 9H, ArH 及び NHC=SNH), 8.13 (d, J=2.4Hz, 1H、ピリジン H-6 ;

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.51, 24.65, 28.88, 43.39, 44.37, 48.59, 50.87, 106.72, 107.37, 115.12, 126.23, 128.66, 130.56, 130.89, 132.62, 134.14, 138.20, 148.49, 156.29, 181.65 。

#### 実施例 25

1 - ( 4 - ( N - ( 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ブチル ) - 3 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) エチル ) チオユレア



THF(10ml)中のヒスタミン(352mg, 3.17mmol)の懸濁物を0~5℃に冷やし、そしてTHF(20ml)中の4-[N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノブチルイソチオシアネート(1.41g, 3.17mmol)で滴下処理した。一夜攪拌後、その溶媒を減圧で除去して油を得、それをEtOAc 80 : CH<sub>3</sub>OH 15 : 濃NH<sub>4</sub>OH 1の溶媒系を利用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。TLCにより均質な画分を合わせ、そして減圧でエバポレーション

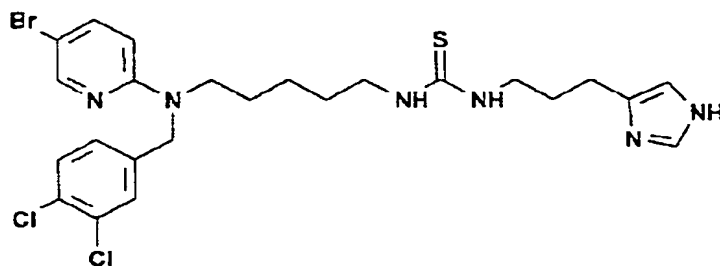
して1.59 g (90%) の表題の化合物を白色の泡として得た。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.60 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 8H), 4.63 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.37 (s, 1H), 6.79-7.55 (m, 7H, ArH 及び  $\text{NHC}=\text{SNH}$ ), 8.16 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 24.65, 26.27, 26.65, 43.94, 44.21, 48.49, 50.87, 106.72, 107.37, 115.34, 126.17, 128.61, 130.56, 130.94, 132.62, 134.68, 139.82, 148.44, 156.29, 181.59 。

#### 実施例 26

1 - ( 5 - ( N - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) ペンチル ) - 3 - ( 3 - ( 1 H - イミダゾリ - 4 - イル ) プロピル ) チオユレア



N - 1 - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) エタン - 1 , 2 - ジアミンについて記載した一般方法に従い、2, 5 - ジブロモピリジン (8.42 g, 35.5mmol)、ピリジン (3.54 g, 44.8mmol) 及び 1, 5 - ジアミノペンタン (25.0 g, 244.7mmol) は油を供した。溶媒として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  50 ; 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  1 を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーは 5.50 g (60%) の N - 1 - ( 5 - ブロモピリジニ - 2 - イル ) ペンタン - 1 , 5 - ジアミンを油として供した。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 1.50 (m, 6H), 1.85 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.72 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H, NH), 6.30 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H、ピリジン H-3), 7.47 (dd, 1H、ピリジン H-4), 8.09 (d, 1H、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 24.38, 29.40, 33.75, 41.88, 42.50, 106.88, 107.19, 140.00, 149.06, 157.50 。



## N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジク

ロロベンジル)エタン-1,2-ジアミンの合成について記載したのと似た方法で、DMSO (75ml) 中の水素化ナトリウム (940mg, 23.4mmol) の60%の鉱物油分散体、N-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)ペンタン-1,5-ジアミン (5.50g, 21.3mmol) 及び3,4-ジクロロベンジルクロリド (4.60g, 23.4mmol) は油を供した。溶媒としてのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:CH<sub>3</sub>OH 50:濃NH<sub>4</sub>OH 1を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製は1.46g (16%) のN-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ペンタン-1,5-ジアミンを油として供した。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (m, 6H), 2.70 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.68 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.35 (d, J=9Hz, 1H、ピリジン H-3), 7.35 (m, 4H, ArH), 8.15 (d, 1H、ピリジン H-6) ;

<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.38, 27.19, 33.75, 42.20, 49.06, 50.63, 106.25, 107.50, 126.25, 127.81, 130.94, 131.25, 131.90, 139.69, 140.00, 149.06, 156.56。

一般方法に従い、THF (45ml) 中のDCC (722mg, 3.50mmol)、二硫化炭素 (2.84g, 37.3mmol) 及びN-1-(5-ブロモピリジ-2-イル)-1-(3,4-ジクロロベンジル)ペンタン-1,5-ジアミン (1.46g, 3.50mmol) は油を供した。ヘキサン80:EtOAc 20:Et<sub>3</sub>N 1を利用するフラッシュクロマトグラフィーは1.38g (86%) の5-[N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)]アミノペンチルイソチオシアネートを油として供した。

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (m, 6H), 3.47 (m, 4H), 4.69 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.35 (d, J=9Hz, 1H、ピリジン H-3), 7.33 (m, 4H), 8.17 (d, 1H、ピリジン H-6) ;

$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.99, 26.44, 29.63, 44.86, 48.65, 50.92, 106.72, 107.05, 126.23, 128.72, 130.51, 132.62, 138.90, 139.66, 148.60, 156.24。

3-〔1-(トリフェニルメチル)イミダゾリ-4-イル〕プロピルアミン (1.02 g, 2.77 mmol) の溶液を THF (20 ml) に溶かし、そして THF (40 ml) 中の 5-〔N-(5-ブロモピリジ-2-イル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)〕アミノペンチルイソチオシアネート (1.27 g, 2.77 mmol) の溶液で 0 ~ 5 °C にて窒素雰囲気下で滴下処理した。この反応体を室温にまで温め、そして一夜撹拌した。この反応混合物を更なる 3-〔1-(トリフェニルメチル)イミダゾリ-4-イル〕プロピルアミン (0.182 g, 0.495 mmol) で処理し、そして 24 h 還流した。溶媒の除去は油を供し、それを EtOAc 2 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  4 : Et<sub>3</sub>N 4 の溶媒系を利用するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し。TLC により均質な画分を合わせ、そしてエバポレーションして 2.20 g の泡を得た。トリチル保護チオユレアを 1 N の HCl (50 ml) の中で 1.5 h 還流し、そして沈殿したトリフェニルメタノールを濾過により除去した。その濾液をジエチルエーテルで抽出し (2 × 100 ml)、水で洗い (100 ml)、1 N の NaOH で pH 14 に調整し、そして酢酸エチルで抽出した (3 × 100 ml)。合わせた酢酸エチル抽出物を水で洗い (2 × 50 ml)、乾かし ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、そしてエバポレーションした。得られる残渣を溶出剤として EtOAc 85 :  $\text{CH}_3\text{OH}$  15 : 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  1 を利用するシリカゲルでフラッシュクロマトグラフィーにかけた。TLC により均質な画分を合わせ、そしてエバポレーションして 500 mg (31%) の表題の化合物を泡として得た。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-2.00 (m, 8H), 2.25 (m, 2H), 3.45 (m, 6H), 4.64 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.25-8.13 (m, 10H, ArH 及び

NHC=SNH) ;

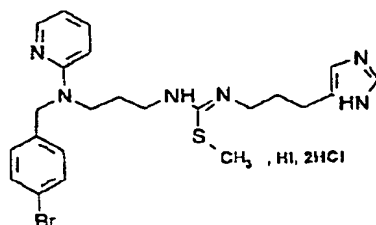
$^{13}\text{C}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.86, 24.43, 26.98, 29.04, 43.61, 44.64, 48.97, 50.98, 106.78, 107.48, 126.44, 128.88, 130.67, 134.35, 139.17, 139.93, 148.65, 156.51, 181.70.

分析値

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{S}$  の計算値 : C, 49.32 ; H, 5.00 ; N, 14.38 。

実測値 : C, 49.12 ; H, 5.16 ; N, 14.15 。

#### 実施例 27



N1-[3-(イミダゾリー4(5)-イル)プロピル]-N2-[3-[(4-  
-プロモベンジル)-N-(ピリジニー2-イル)-アミノ]プロピル]-S-  
メチルイソチオユレアヨウ素酸塩二塩酸塩

無水エタノール (50ml) 中の N1-[3-(イミダゾリー4(5)-イル)プロピル]-N2-[3-[N-(4-プロモベンジル)-N-(ピリジニー2-イル)-アミノ]プロピル]-チオユレアニ塩酸塩 (実施例 1 で調製) (580mg, 1.035mmol) の溶液に窒素雰囲気下でヨードメタン (0.10ml, 1.279mmol) を加え、そしてその反応混合物を 60 h 室温で撹拌した。ヨードメタン (0.025ml, 0.32mmol) を加え、そしてその反応混合物を室温で更に 5 h 撹拌した。その揮発物を真空エバポレーションし、0.7 g (97%) の表題の化合物を非晶粉末として得た。

TLC :  $R_f = 0.40$  ( $\text{SiO}_2$  ; メタノール/トリエチルアミン = 75 : 25)

HPLC 保持時間 = 12.58 分 (5  $\mu\text{M}$  C18 4 $\times$ 250mm カラム、15% のアセトニトリル/0.1N の水性硫酸アンモニウムから 25% のアセトニトリル/0.1N の水性硫酸アンモニウム、pH = 2.5 に 10 分かけて至る勾配、室温で溶出。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.12 (m, 4H), 2.71 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 2.85 (t, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 4.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph), 7.02 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.05 (bs, 1H), 8.80 (d, 1H)。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 98/00267

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61K 31/44, C07D 401/12, C07D 213/74, C07D 413/12  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, WPI

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WD 9743278 A1 (NOVO NORDISK A/S), 20 November 1997 (20.11.97) --	1-22
P,A	WD 9818786 A1 (NOVO NORDISK A/S), 7 May 1998 (07.05.98) --	1-22
A	Neuroscience Letters, Volume 223, 1997, Mikiro Mori et al, "Differential expression of somatostatin receptors in the rat eye: SSTR4 is intensely expressed in the iris/ciliary body" page 185 - page 188 -----	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

5 October 1998

Date of mailing of the international search report

09-10-1998

Name and mailing address of the ISA  
Swedish Patent Office  
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM  
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson  
Telephone No. +46 8 782 25 00

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

27/07/98

International application No.

PCT/DK 98/00267

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WD	9743278	A1	20/11/97	AU	2764797 A	05/12/97
WD	9818786	A1	07/05/98	AU	4772497 A	22/05/98

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>1</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 K 31/5355		A 6 1 K 31/5355	
	31/5377		31/5377
A 6 1 P 27/02		A 6 1 P 27/02	
	27/06		27/06
	27/12		27/12
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	
// C 0 7 D 213/74			213/74
	213/75		213/75
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, L S, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, E E, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, M D, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, V N, YU, ZW		
(72) 発明者	スティドセン, カールステン エンガー ルド デンマーク国, デーコー—2860 セボル ウ, クリストファー ボエックス アレ 109		
(72) 発明者	クライダー, マイケル アルバート アメリカ合衆国, ルイジアナ 71203, モ ンロー, レイクウッド ドライブ 307		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**